APPENDIXCARCINOIDE

UTA FRANCKE

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0059

Aus der Chirurgischen Klinik rechts der Isar
der Technischen Hochschule München
Direktor: Prof. Dr. Georg Maurer

APPENDIXCARCINOIDE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung
der
Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Uta Francke geb. Müller

aus
München

1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Maurer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R. Zenker
Dekan:	Prof. Dr. F. Holle
Tag der mündlichen Prüfung:	11. 6. 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
Vorwort		
A.	Einleitung	1
	I. Pathologische Anatomie und Histologie der Carcinoide	1
	a) Entdeckung und Histogenese	1
	b) Lokalisation, Morphologie, Metastasierung	3
	c) Licht- und elektronenmikroskopische und histochemische Eigenschaften	5
	II. Endokrinologie der hellen Zellen und ihrer Tumoren	7
	a) Entdeckung und Stoffwechsel des Serotonins	7
	b) Pharmakologie des Serotonins	8
	c) Die Symptome des Carcinoidsyndroms als Serotoninwirkungen	13
B.	Klinik des Appendixcarcinoids - Bericht über 16 eigene Fälle und Auswertung im Spiegel der Literatur	17
	I. Die Fälle	18
	II. Auswertung und Gegenüberstellung mit der Literatur	41
	a) Häufigkeit	41
	b) Alters- und Geschlechtsverteilung	42
	c) Pathologisch-anatomische Befunde	44
	d) Symptomatik und begleitende Krankheitserscheinungen	48
C.	Bericht über Nachuntersuchungen Therapie, Verlauf und Prognose	53
D.	Diskussion und Zusammenfassung	59
Literaturverzeichnis		63

Vorwort

F. Feyrter hat während 30 Jahren die Obduktionsbefunde von 160 Verstorbenen mit gutartigen enteralen Carcinoiden aus zahlreichen pathologischen Instituten gesammelt und zusammengestellt. Das Ergebnis ist eine Liste von pathologischen Organbefunden, die bei Carcinoidträgern gehäuft auftreten.

In einer Arbeit (Med. Welt 1962, 912) wendet er sich an die Kliniker um Mitarbeit auf diesem Gebiet: Er habe "den Inneren Medizinern wiederholt den Vorschlag gemacht, unser Wissen von den Krankheitserscheinungen beim benignen enteralen Carcinoid gediegen zu untermauern durch subtile ärztliche Untersuchung von an Appendixcarcinoid Operierten ..."

Herrn Prof. Dr. Georg Maurer möchte ich für die Überlassung des Themas, das diese Anregung Feyrters aufgreift, für die Erlaubnis zur Einsichtnahme in die Krankengeschichten und für die Möglichkeit der stationären Nachuntersuchung der Patienten in der Chirurgischen Klinik rechts der Isar der Technischen Hochschule München ganz besonders danken.

Herrn Oberarzt Dr. W. Theisinger bin ich für seine freundliche Unterstützung in organisatorischen und wissenschaftlichen Fragen außerordentlich dankbar.

A. EINLEITUNG

I. Pathologische Anatomie und Histologie der Carcinoide

a) Entdeckung und Histogenese

Ende des 19. Jahrhunderts wurden zuerst von Langhans (1867) und Lubarsch (1888) - als autoptische Zufallsbefunde - kleine Tumoren des Dünndarms beschrieben. Die rundlichen festen Knoten mit gelblicher Schnittfläche durchsetzten alle Schichten der Darmwand. Histologisch zeigten sich zylindrische bis polygonale Zellen in drüsenartiger oder solider Formation.

Der Pathologe Oberndorfer (1907) entdeckte diese Geschwülste überwiegend im Ileum und in der Appendix, wo sie klein und lokalisiert wuchsen, und nannte sie in Abgrenzung von den echten Carcinomen "Carcinoide".

In der Folgezeit mußte die Lehre von der Gutartigkeit der Carcinoide eingeschränkt werden, als Ransom (1890) Lebermetastasen eines Ileumcarcinoids fand und Oberndorfer selbst 1929 über fünf Fälle von metastasierenden Carcinoiden berichtete.

Saltykow (1912) zeigte, daß die Dünndarmcarcinoide nicht nur Zufallsbefunde bei der Autopsie darstellen, sondern auch lokale Krankheitserscheinungen machen können, z.B. durch Stenosierung des Darmes.

Zur Frage nach der Histogenese der Carcinoide sind die verschiedensten Hypothesen aufgestellt worden:
Oberndorfer und M.B. Schmidt (1911) hielten sie für embryonale Fehlentwicklungen, Aschoff (1910) für lokalisierte Gewebsmißbildungen der Schleimhaut,
Saltykow (1912) und Engel (1923) für verschlepptes Pankreasgewebe im Sinne von Choristomen.
Krompecher (1919) vermutete in ihnen einen Basalzellenkrebs der Schleimhaut. Ehrlich leitete sie vom Auerbachschen Plexus ab.

Alle diese Hypothesen sind indiskutabel geworden durch die Entdeckung eines besonderen Zelltyps in der Darmschleimhaut, der aufgrund seiner histochemischen Eigenschaften als Ausgangspunkt der Carcinoidgenese erkannt wurde:

Kultschitzky (1897) hat als Erster zwischen den Epithelzellen eines chromatfixierten Hundedarms Zellen entdeckt und gezeichnet, die durch eine acidophile Körnelung an ihrer Basis auffielen. An einem menschlichen Darmpräparat konnten diese Zellen 1905 auch nachgewiesen werden. (J.E. Schmidt). Wegen ihrer Farbe wurden sie "Gelbe Zellen" genannt oder auch "chromaffine Zellen", weil die Färbung auf das Fixierungsmittel Chromsäure zurückgeführt wurde.

Ciaccio (1907) prägte die Bezeichnung "enterochromaffine Zellen" zur Unterscheidung von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks und der Paraganglien.

Außer der Chromaffinität - die keineswegs bei allen derartigen Zellen nachweisbar ist - wurden noch andere histochemische Reaktionen beschrieben.

Gosset und Masson entdeckten 1914 die Eigenschaft dieser Zellen, nach Formolfixierung aus einer ammoniakalischen Silbernitratlösung metallisches Silber zu reduzieren. Dabei nehmen die basalen Granula eine schwarze Färbung an. Diese "Argentaffinität" zeigen ebenfalls nicht alle der "basalgekörnten Zellen" (Kaufmann-Wolf, 1911). Trotzdem wird in einem Teil der nicht deutschsprachigen Literatur die Bezeichnung Argentaffinome für die Carcinoide verwendet.

Cordier und Lison (1930) konnten die basalgekörnten Zellen mit einer Diazo-Kupplungsreaktion zur Darstellung bringen.

Erös entdeckte 1932 eine goldgelbe Eigenfluoreszenz dieser Zellen im UV-Licht nach Formolfixierung.

Diese histochemischen Eigenschaften der basalgekörnten Zellen konnten an menschlichem Carcinoidgewebe wiedergefunden werden und deuteten damit auf die Herkunft dieser Geschwülste hin.

Oberndorfer (1929) wies die Chromaffinität,
Gosset und Masson die Argentaffinität und
Erös die Eigenfluoreszenz an Carcinoiden nach.

Ein weiteres Phänomen erhärtete die Theorie von der Histogenese der Carcinoide aus den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut: Masson beobachtete 1924 in histologischen Präparaten der Appendix die aufeinanderfolgenden Sta-

dien einer Aussprossung der gelben Zellen in Gestalt verschiedenartiger Knospen. Der erste Schritt hierzu ist eine amitotische Kernvermehrung am Kryptengrund. Durch Abschnürung der Knospen entstehen in der Submukosa viele kleine Zellinseln, die zusammenfließen und aus denen Carcinoide hervorgehen können. Masson nannte diesen Vorgang der Knospenbildung "Bourgeonnement". Häufig ist er in chronisch entzündeten Wurmfortsätzen nachweisbar, kombiniert mit einer Wucherung des Auerbachschen Plexus. In dieser Kombination sah Masson das pathologisch-anatomische Substrat des von ihm beschriebenen Krankheitsbildes "appendicite neurogène".

Feyrter nannte diesen Vorgang der Zellknospung "Endophytie" und beobachtete ihn zuerst 1931 an basal fein granulierten "hellen Zellen" des Pankreasausführungsganges, die weder argentaffin noch chromaffin waren. Das System der Hellen Zellen in der Magen-Darm- und Bronchialschleimhaut, die nach Feyrter (1931) die Mutterzellen der Carcinoide darstellen, ist nicht obligat chromaffin und argentaffin. So konnte die Entstehung von Carcinoiden an Stellen des Körpers erklärt werden, die normalerweise keine chromaffinen oder argentaffinen Zellen aufweisen, z.B. in der Bronchialschleimhaut.

b) Lokalisation, Morphologie und Metastasierung

Entsprechend dem Vorkommen der hellen Zellen im Magen-Darm-Trakt von der Kardia abwärts bis zur Pars analis recti, im Ductus pancreaticus maior und minor, im Ductus choledochus und in der Gallenblase, können überall dort Carcinoide entstehen. Dies geschieht mit unterschiedlicher Häufigkeit. Die hellen Zellen sind im Duodenum, im Meckelschen Divertikel und in der Appendix weitaus am häufigsten, während Carcinoide vorwiegend im unteren Ileum, in der Appendix und im Rektum gefunden werden.

Die makroskopisch leicht übersehbaren Tumoren sind meist submukös gelegen (nach Feyrter in 75 %) und von derber Konsistenz. Die Schnittfläche erscheint gelblich durch den Reichtum an Lipoiden. Die Tumoren sind fast nie gestielt, sie sitzen im allgemeinen breitbasig auf und ragen in das Darmlumen hinein. Bis zur Kirschgröße ist die Schleimhautoberfläche gewöhnlich intakt. Größere Tumoren, die bis durch die Serosa gedrungen sind und Metastasen gesetzt haben, können ulcerieren.

In der umgebenden Darmwand kommt es zu starker Vermehrung des Bindegewebes, dessen Schrumpfung den Darm knicken oder einstülpen kann. Diese beim Kontrasteinlauf erkennbaren Veränderungen können auf das Vorliegen eines Carcinoids hinweisen (Miller und Herrmann, 1942).

Im Jejunum und Ileum treten Carcinoide in etwa 30 % der Fälle multipel auf, (nach Kähler, 1966).

In der Appendix sind sie fast immer in der Einzahl vorhanden, sehr klein und in 80 % d.F. an der Spitze lokalisiert. Im mittleren oder proximalen Abschnitt liegende Tumoren können zur Okklusion führen und damit die Entstehung eines Empyems oder einer Mukozele verursachen.

Grundsätzlich können alle Carcinoide des Dünndarms metastasieren, auch die der Appendix, wie von Gübitz (1923) und Hasegawa (1923) zuerst beschrieben. Bei Appendixcarcinoiden ist Metastasierung jedoch am seltensten. Zwischen der Größe des Primärtumors und der Metastasenbildung besteht kein Zusammenhang; kleinste Primärtumoren können ausgedehnte Metastasen setzen.

Die Ausbreitungsart ist die gleiche wie bei anderen metastasierenden Darmtumoren: infiltratives Wachstum (ohne Destruktion), lymphogene und hämatogene Aussaat. Häufigster Sitz von Metastasen sind regionale Lymphknoten, Netz, Peritoneum und Leber. An selteneren Lokalisationen wurden Nebennieren, Schilddrüse, Pankreas, Myo- und Perikard, Lunge, Pleura, Ovar, Gehirn, Milz, Nieren, Knochensystem gefunden (Mac Donald, 1956).

Über die Häufigkeit der Metastasierung werden von den einzelnen Autoren sehr unterschiedliche Angaben gemacht.

Ariel (1959) fand unter 237 Dünndarmcarcinoiden 24,9 % mit Metastasen, Ritchie und Stafford (1944) von 332 Fällen 37,9 % mit Metastasen (bei beiden Untersuchungen sind Appendixcarcinoide ausgenommen). Diese Prozentangaben aus chirurgischen Statistiken sind sicher wesentlich höher als die tatsächliche Metastasierungsrate.

Feyrter (1962) fand bei gründlicher Untersuchung des Darmes von 2500 Leichen eine Metastasierung in 1 % der Fälle, wobei Unterschiede je nach Lokalisationen des Primärtumors bestanden: Von den Carcinoiden des Jejunoileums me-

tastasierten 5 % d. F., des Colons und Duodenums ein wesentlich niedrigerer Prozentsatz. Metastasierende Appendixcarcinoide gehörten zu den Seltenheiten. Möglicherweise hat dies seinen Grund mit darin, daß kleine Appendixcarcinoide früh Beschwerden im Sinne einer subakuten Appendicitis oder einer "appendicite neurogène" (Masson) machen und deshalb chirurgisch entfernt werden, bevor sie Metastasen gesetzt haben.

c) Licht- und elektronenmikroskopische und histochemische Eigenschaften

Dem heutigen Wissensstand nach sind die Mutterzellen des Carcinoids die diffus zwischen den Epithelzellen der Darmkrypten eingelagerten enterochromaffinen Zellen. Sie sitzen der Basalmembran breitbasig auf und erreichen häufig nicht das Darmlumen. Zwischen dem rundlichen Kern und der Basis weisen sie unterschiedlich grobe Granulationen auf.

Die enteralen Carcinoide und ihre Metastasen sind sich licht- und elektronenmikroskopisch sehr ähnlich. Die wesentlichen histologischen Merkmale wurden 1907 bereits von Oberndorfer beschrieben.
Solide epitheliale Stränge ohne Lichtung sind in einem schwammartigen plexiformen Gefüge angeordnet. Drüsige Bildungen sind selten. Oft besteht eine Vermehrung des bindegewebigen Stromas. Appendixcarcinoide sind häufig mit Wucherungen des submukösen Nervenplexus verbunden.

Die Zellen des Tumors zeigen einen hohen Differenzierungsgrad, haben eine runde oder polygonale Form und alle etwa gleiche Größe. Der runde chromatinreiche Kern liegt meist zentral in dem auffallend hellen Zytoplasma. Nach den elektronenoptischen Untersuchungen von Schumacher und Schulz (1963) finden sich im Plasma zahlreiche Zytosomen; die typischen Granula sind rund, von einem hellen Hof und außen von einer Membran umgeben.

Die Dünndarmcarcinoide zeigen typischerweise die oben beschriebenen histochemischen Reaktionen der basalgekörnten Zellen. Die Chromaffinität, die Argentaffinität und die Eigenfluoreszenz im UV-Licht sind nur am formolfixierten Präparat nachweisbar. Der entscheidende Faktor für diese Reaktionen ist eine Verbindung von Formaldehyd mit einem in den Granula enthaltenen Stoff (der nach den Untersuchungen von Lembeck (1953) mit dem Serotonin identisch ist).

Wie zuerst H a s e g a w a 1923 beschrieb, sind die Carcinoidzellen reich an doppeltbrechenden Lipoiden und Neutralfetten - ein weiteres Merkmal zu ihrer Unterscheidung von anderen epithelialen Geschwülsten.

II. Endokrinologie der hellen Zellen und ihrer Geschwülste

a) Entdeckung und Stoffwechsel des Serotonins

Die Frage nach der Funktion der basalgekörnten Zellen wurde sofort nach ihrer Entdeckung gestellt.

Ciaccio (1907) vermutete als Erster eine sekretorische Funktion und dachte an eine Ausschüttung von Adrenalin ins Darmlumen. Gosset und Masson (1914) betrachteten die Gesamtheit der basalgekörnten Zellen als eine diffuse endokrine Drüse.

1924 entwickelte Masson die Theorie von der "Neurokrinie" der argentaffinen Zellen. Er beobachtete unter dem Mikroskop eine Ausscheidung von sekretähnlichen Tröpfchen, die in der Neuroglia des umgebenden gewucherten Auerbachschen Nervenplexus der Appendix verschwanden, und sah darin eine nervöse Funktion der basalgekörnten Zellen.

Bei einigen der Zellen, die das Darmlumen erreichen, konnte exokrine Schleimproduktion nachgewiesen werden, eine Funktion von sicher untergeordneter Bedeutung.

Daß die Hauptfunktion endokriner Natur ist, legen folgende Beobachtungen nahe: (nach Feyrter, Ratzenhofer, Lembeck u.a.):

1. Das Aussehen der Granulationen wechselt stark.
2. Gelegentlich finden sich Kanälchen zwischen den Körnchen.
3. Vakuolenbildung und "leere Zellen" bei Überbeanspruchung.
4. Chromaffinität wie bei anderen endokrinen Organen (Nebennierenmark, Langerhans'sche Inseln).
5. Ähnlichkeit in Aufbau und Zellcharakter mit endokrinen Drüsen.

Die Frage nach der Art des Wirkstoffes, der von den gelben Zellen gebildet werden sollte, war lange Zeit nicht zu klären.

Danish (1924) und Oberndorfer (1929) dachten an eine adrenalinähnliche Substanz.

Tatsächlich gelang es Feyrter und Unna (1937), mit einem Extrakt aus Carcinoidgewebe an der dekapitierten Katze einen blutdruckerhöhenden Effekt zu erzielen, der - wie von der Adrenalinwirkung bekannt - durch das Mutterkornalkaloid Sensibamin umgekehrt werden konnte.

Die endgültige Aufklärung der Natur des Wirkstoffes gelang von pharmakologischer Seite auf zwei verschiedenen Wegen.

1. Rapport, Green und Page (1948) isolierten aus Rinderserum eine vasokonstriktorische Substanz, die sie "Serotonin" nannten. Ihre chemische Konstitution konnte 1949 aufgeklärt werden: es handelt sich um 5-Hydroxytryptamin.

2. Erspamer war auf der Suche nach der Substanz, die die histochemische Reaktion der basalgranulierten Zellen bewirkt. 1940 konnte diese dargestellt werden und wurde nach ihrer Herkunft "Enteramin" genannt.

Mit Hilfe der Papierchromatographie, der Schmelzpunktbestimmung, des UV-Absorptionsspektrums, sowie der Elementaranalyse gelang es 1952 Erspamer und Asero die Identität dieses Enteramins mit 5-Hydroxy-tryptamin nachzuweisen.

Der Pharmakologe Lembeck (1954) fand eine Anreicherung dieses Stoffes in den Carcinoiden und ihren Metastasen. Er bestimmte als Menge pro g Tumorfeuchtgewebe 2,5 mg 5-Hydroxytryptamin.

Somit war erwiesen, daß es sich bei dem Serotonin um einen Wirkstoff der gelben Zellen und ihrer Geschwülste, der Carcinoide handelte.

b) Pharmakologie des Serotonins

Die Pharmakologie des Serotonins ist heute noch nicht endgültig geklärt. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick gegeben werden über das Vorkommen und den Stoffwechsel des Serotonins, sowie über seine pharmakologischen Wirkungen.

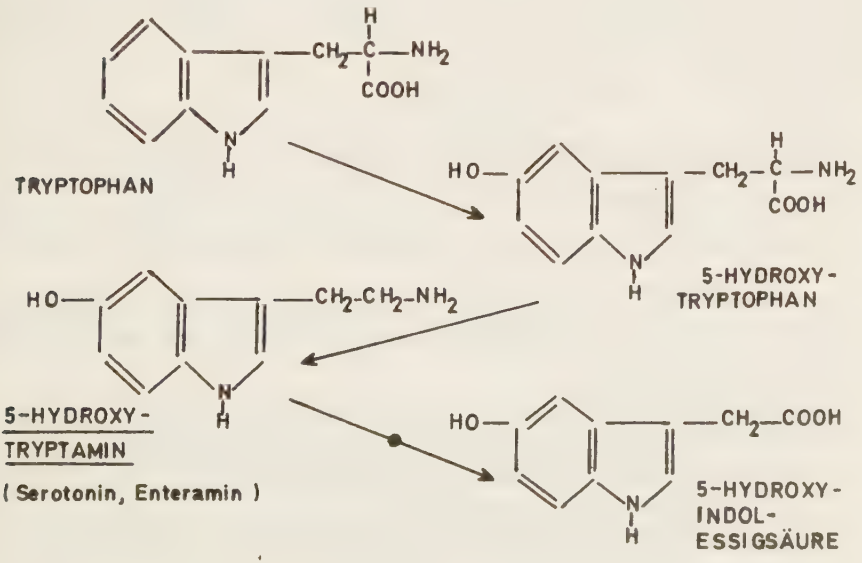
Die Entdeckung, daß defibriniertes Blut den Gefäßwiderstand eines Muskelpräparats erhöht, führte zur Annahme eines vasokonstriktorischen Faktors, der nach

Janeway und Park (1912) erst nach dem Gerinnungsvorgang im Serum erscheint. Rand und Reid (1951) nannten diesen Faktor Thrombozytin, da er in den Thrombozyten enthalten ist und bei deren Zerfall im Rahmen des Gerinnungsvorgangs frei wird. 1949 wurde er von Rapport als 5-Hydroxytryptamin identifiziert. Die Synthese des Serotonins gelang erstmals Hamlin und Fisher (1951).

Das Serotonin ist im Tierreich weit verbreitet, besonders hoch ist sein Gehalt in der Darmwand der Vertebraten und in der Milz, wo es den abgebauten Thrombozyten entstammt. Hohe Konzentrationen finden sich auch in der subkortikalen grauen Substanz des Zentralnervensystems.

Der Spiegel im menschlichen Blut liegt bei 0,13 gamma/ml, das Serotonin ist fast vollständig an Thrombozyten gebunden und dadurch vor enzymatischem Abbau geschützt.

Die Biosynthese des 5-Hydroxytryptamins aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan findet im Organismus selbst statt.



Die einzelnen Schritte des Synthesevorgangs konnten von Udenfriend und Mitarbeitern (1956) durch Untersuchungen mit ^{14}C - markiertem Tryptophan bei Carcinoid-Patienten gesichert werden.

Der erste Schritt ist die Hydroxylierung des Tryptophans an C5 zu 5-Hydroxytryptophan. Es gibt Carcinoide - vor allem im Magen - die vermehrt dieses Zwischenprodukt bilden, das im Harn ausgeschieden wird.

Der nächste Schritt führt durch Decarboxylierung zum 5-Hydroxytryptamin unter Einwirkung der 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase, die im Carcinoidgewebe reichlich vorhanden ist. Als Coferment ist Pyridoxalphosphat (Vitamin B6) wirksam.

Sjoerdsma, Weissbach und Udenfriend (1955) fanden, daß nur 1 % des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans zu Hydroxyindolen umgebaut wird, der weitaus größte Teil wird zur Eiweißsynthese und zur Bildung von Nikotinsäureamid über die Zwischenstufe Kynurenin verwendet.

Der physiologische Ort für die Synthese des Serotonins sind die gelben Zellen der Darmwand. Bei einem ausgedehnten Carcinoid mit seinem Reichtum an 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase kann bis zu 50 % des Nahrungstryptophans zur Serotoninsynthese herangezogen werden. Gebauer und Mitarbeiter (1958) meinen deshalb, daß bei einem Carcinoidkranken ein Mangel an dieser essentiellen Aminosäure für die Eiweißsynthese bestehe.

Für die Inaktivierung des hochwirksamen Serotonins im Organismus gibt es drei Wege:

1. Vorübergehende Inaktivierung durch Bindung an Thrombozyten im Blut - stellt zugleich die Transportform dar.

2. Die Elimination von Serotonin durch die Nieren ist sehr gering, im Mittel 200 gamma/die.

3. Der wichtigste Weg zur Ausscheidung physiologischer und krankhaft vermehrter Serotoninmengen ist die oxydative Desaminierung unter Einwirkung einer Monoaminooxydase. Als Zwischenprodukt entsteht wahrscheinlich ein Aldehyd (5-Hydroxyindolacetaldehyd).
   Das Endprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure wird im Harn ausgeschieden, an Glukuronsäure oder Acetursäure gekoppelt.

Die Orte dieses enzymatischen Abbaus sind Gewebe, in denen die Monoaminooxydase-Aktivität hoch ist: Leber, Niere, Lunge und das Carcinoidgewebe selbst.

Der Abbau des Serotonins in der Leber spielt eine wichtige Rolle beim enteralen Carcinoid, dessen Wirkstoff über die Pfortader der Leber zugeführt wird.

Beim Carcinoidsyndrom mit erhöhtem Serotoninspiegel im Blut bewirkt der enzymatische Abbau beim Lungendurchfluß, daß die rechten Herzhöhlen früher und häufiger von den fibrosierenden Veränderungen betroffen werden als die linken (Heilmeyer, 1958).

Die normale Ausscheidungsmenge von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin beträgt 2 - 8 mg/24 Std. Sie kann schwanken, individuell, mit dem Tag-Nacht-Rhythmus oder zyklisch bei Frauen. Beim Carcinoidsyndrom wird sie um ein Vielfaches erhöht gefunden (über 400 mg/24 Std.).

Zur Erforschung der pharmakologischen Wirkungen des Serotonins sind eine Fülle von Experimenten gemacht worden, deren Ergebnisse je nach Versuchstier oder je nach Dosierung unterschiedlich ausfielen und sich teilweise widersprachen. Es kann nicht Sinn dieses kurzen Überblicks sein, sie alle zu diskutieren. Wir wollen uns deshalb auf die beim Menschen gesicherten Ergebnisse beschränken.

Die Wirkung des Serotonins auf den Blutdruck ist dosisabhängig. Nach Bock und Mitarbeitern (1957) bewirken Dosen unter 0,75 mg i.v. einen Blutdruckabfall, Dosen über 2 mg i.v. einen Anstieg. Dazwischenliegende Dosen wirken zunächst depressorisch, dann pressorisch. Eine Pulsbeschleunigung begleitet alle Phasen. Subkutane Injektionen haben keine Wirkung auf den Blutdruck.

Intraarterielle Injektionen rufen ein hellrotes Erythem der betreffenden Extremität hervor, dem eine cyanotische Verfärbung folgt.

Der Angriffspunkt des Serotonins liegt also an den Gefäßen selbst: Es kontrahiert die Arteriolen und erweitert die Kapillaren. Nach einer kurzdauernden Gefäßerweiterung nimmt die Durchblutung der Extremität ab.

Auf die Atmung wirken pharmakologische Dosen von Serotonin im Sinne einer Hyperventilation und Tachypnoe.

Die konstriktorische Wirkung auf die Bronchien kann nicht von Antihistaminika aufgehoben werden; auch sind Asthmatiker nicht überempfindlich gegen Serotonin.

Auf den Darm hat Serotonin - wie generell auf glatte Muskulatur - eine erregende Wirkung, sowohl auf Tonus wie auf Motilität. Parenterale Injektionen führen zu Leibkrämpfen, Stuhl- und Harndrang, bei Zufuhr mittels einer Darmsonde ist keine Wirkung zu erzielen.

Die Serotoninwirkung auf den Darm ist cholinerg, das heißt sie geschieht über Freisetzung von Acetylcholin und ist durch Atropin hemmbar.

Auf die Niere wirkt Serotonin in pharmakologischen Dosen antidiuretisch; der Angriffspunkt ist nicht geklärt.

Auf der Suche nach Stoffen, die die Serotoninwirkungen aufheben, fanden Wooley und Shaw (1956) das Benzylanalogon des Serotonins (=BAS), das die Wirkungen auf den Darm, die Atmung und die pressorische Wirkung, nicht aber die depressorische, aufzuheben vermag.

Ebenfalls kompetitive Antagonisten sind das D-Lysergsäurediäthylamid (LSD 25) und das Brom-Lysergsäurediäthylamid (BOL 148).

Fanchamps und Mitarbeiter (1960) entdeckten im Lysergsäurederivat Methysergid (=Deseril ®) einen gut wirksamen Serotoninantagonisten ohne psychosomimetische Nebenwirkungen.

Die Wirkungen des Serotonins auf das Zentralnervensystem sind komplexer Natur; man kann bisher nur indirekte Schlüsse ziehen.

Das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin führt zu einer Entleerung der Serotoninspeicher, was eine Verarmung des Gehirngewebes an Serotonin zur Folge hat - dem entspricht eine sedierende Wirkung.

Nach Gabe des Monoaminooxydasehemmers Iproniazid (=Marsalid ®), der den enzymatischen Abbau des Serotonins hemmt, können starke Erregungserscheinungen auftreten.

Über die physiologischen Wirkungen des Serotonins im Organismus sind noch keine endgültigen Ergebnisse bekannt.

c) Die Symptome des Carcinoidsyndroms als Serotoninwirkungen

Welche sind nun die durch die endokrine Aktivität der Carcinoide hervorgerufenen Symptome? Vorbedingungen für das Auftreten solcher Symptome sind große Ausdehnung und Metastasierung des Tumors.

Scholte (1931) berichtete über einen Patienten, der an Herzversagen gestorben war und bei dem ein Ileumcarcinoid mit ausgedehnter Lebermetastasierung und Verschwielung des Endokards im rechten Herzen gefunden wurden.

Die eindrucksvollste Beschreibung der anfallsweisen Hautrötung, verbunden mit Durchfällen und Störungen der Atmung sowie Teleangiektasien, stammt von Cassidy (1931). Er bezeichnete die Hautrötung als "phenomenal flushing". Bei dem 31jährigen Patienten konnte der Primärtumor bei der Sektion nicht gefunden werden.

Nach diesen beiden Erstbeschreibern wird das Carcinoidsyndrom heute auch Cassidy-Scholte-Syndrom genannt.

Auch bei späteren Beobachtungen von Fällen mit Flush, Dyspnoe, Oedemen, Pulmonal- und Tricuspidalstenosen (Millman, 1943, - Dockerty und Ashburn, 1943) wurde der kausale Zusammenhang zwischen der Carcinoidgeschwulst und diesen Symptomen nicht erkannt. Die Autoren glaubten an ein zufälliges Zusammentreffen.

Erst den Schweden Thorson, Björck und Waldenström (1952/53) und den Schweizern Isler, Hedinger und Gloor (1953/54) gebührt das Verdienst, Tumorbildung und Fernwirkungen als einheitliches Krankheitsgeschehen erkannt zu haben.

Die Bildung und Ausschüttung gewaltiger Mengen von Serotonin aus den Tumoren würde für das Carcinoidsyndrom verantwortlich gemacht.

Klassifizierung der Fernwirkungen (nach Kähler, 1967)

1. Flüchtige vaskuläre Hautsymptome als Teilerscheinungen generalisierter hämodynamischer Veränderungen, auch als Flush bezeichnet - und blei-

bende Hautsymptome wie Dauercyanose, Teleangiektasien, pellagraartige Dermatosen und Hyperpigmentierungen.

2. Abdominelle Symptome wie Durchfälle und krampfartige Leibschmerzen.

3. Bronchialasthmatische Symptome.

4. Organische Veränderungen des valvulären und muralen Endokards vornehmlich im rechten Herzen und deren Folgen für die kardiale Hämodynamik.

5. Seltenere Erscheinungen wie Oligurie, Oedeme, Lebercirrhose, psychische Veränderungen, Gelenksymptome.

Die Symptome der Gruppen 1) bis 3) entsprechen den oben dargestellten experimentell-pharmakologischen Wirkungen des Serotonins. Ihr anfallsweises Auftreten spricht für schubweise Wirkstoffausschüttung aus dem Tumor. Unterstützt wird diese These durch die nachweisbaren starken Schwankungen der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Urin.

Die konstantesten Symptome beim Carcinoidsyndrom (nach Kähler) sind Flush (in 93,5 % d.F.), Diarrhoen, (in 77,5% d.F.), kolikartige Bauchschmerzen (in 50,7 % d.F.), palpabler Lebertumor (in 62,4 % d.F.), rechtsseitige Endokardfibrose oder durch Herzkatheder gesichertes Klappenvitium nur in 39,9 % d.F.

Nach den überwiegenden Fernwirkungen unterscheidet man beim Carcinoidsyndrom eine enterale, eine kardiovaskuläre und eine pulmonale Verlaufsform.

Die Veränderungen am Endokard - besonders der Herzklappen - bestehen in Verdickung mit fibrösen zuckergußartigen Auflagerungen von weißer Farbe. Schrumpfung dieser Auflagerungen führt schließlich zum Klappenfehler.

Feyrter (1962) nahm die Existenz eines "Fibrosierungsfaktors" an, der - auch von den Carcinoiden gebildet - diesen Vorgang verursachen solle.

Heilmeyer (1961) hält die Fibrosierung für eine direkte Serotoninwirkung, da der Reichtum des Lungengewebes an Monoaminooxydase zu einem Abbau des Serotonins führt und damit zu einem bevorzugten Befall des rechten Herzens.

In der Tat berichtete Mc Kusick (1956) über einen Fall mit offenem Foramen ovale, bei dem die linken Herzhöhlen gleichermaßen betroffen waren.

Eder (1959) betrachtet die Bindegewebsvermehrungen um die Gefäße vor allem in Tumornähe als Folge eines serotoninbedingten perivasalen Oedems. Über Oedemsklerose soll es zur bindegewebigen Ummauerung der Gefäße kommen.

Die Kardiopathie gehört zu den Späterscheinungen des Carcinoidsyndroms. Sie ist irreversibel und wird oft zum entscheidenden Faktor im Krankheitsgeschehen. In 50 % d.F. ist Herzinsuffizienz die Todesursache.

B. KLINIK DES APPENDIXCARCINOIDS -

Bericht über 16 eigene Fälle und Auswertung im Spiegel der Literatur

Zur Klinik des Appendixcarcinoids soll zunächst über 16 Fälle aus dem Krankengut des Klinikums rechts der Isar, München, berichtet werden, die unter den 7 251 Appendektomien, die von 1957 bis 1966 durchgeführt wurden, aufgrund ihres histologischen Befundes herausgesucht wurden. 14 der Fälle stammen aus der Chirurgischen Klinik (Dir.: Prof. Dr. G. Maurer) und 2 aus der Geburtshilflich-Gynäkologischen Klinik (Dir.: Prof. Dr. O. Bauer).

Keines der Carcinoide, die alle in der Einzahl vorlagen und noch keine Metastasen gesetzt hatten, ist prä- oder intraoperativ diagnostiziert worden. Die Diagnosen wurden bei der routinemäßigen histologischen Untersuchung aller entfernten Wurmfortsätze im Pathologischen Institut rechts der Isar (Dir.: Prof. Dr. Burkhardt) gestellt.

Die 16 an Appendixcarcinoid operierten Patienten wurden zur stationären Kontrolluntersuchung einbestellt.

12 der Patienten konnten von März bis Mai 1967 klinisch nachuntersucht werden; bei 10 von ihnen wurde die Ausscheidung der 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Std-Urin bestimmt und eine Röntgenuntersuchung des Darmes mittels Kontrasteinlauf durchgeführt.

Für eine Patientin war diese die sechste klinische Nachuntersuchung seit der Operation eines Appendixcarcinoids, das bereits ins Mesenteriolum infiltriert war.

Für 2 andere Patienten war diese Nachuntersuchung die zweite. Die übrigen 9 unterzogen sich zum erstenmal - auf unsere Veranlassung hin - einer Kontrolluntersuchung, wobei die zeitlichen Abstände zur Appendektomie zwischen 1 Jahr und 8 Jahren betrugen.

I. Die Fälle:

Fall 1:

Anamnese:

Das 13jährige Mädchen sei noch nicht ernstlich krank gewesen und habe sich bisher immer wohl gefühlt.

In der vergangenen Nacht seien plötzlich Schmerzen im ganzen Abdomen aufgetreten, die nicht ausstrahlen, ohne schmerzfreie Intervalle. Sie habe Übelkeit und Erbrechen, keine Blähungen. Stuhlgang und Miktion beschwerdefrei.

Befund:

Strabismus divergens, horizontaler Spontannystagmus (seit Geburt). Normaler Herz - und Lungenbefund. Blutdruck 150/80, Puls 96/Min. Druckschmerz im Unterbauch, am stärksten zwischen Nabel und Symphyse, und Loßlaßschmerz, kein tastbarer Tumor, Nierenlager frei.

Temperatur: axillar 37,3, rektal 37,6 - 15 000 Leukozyten
Gynäkologische Untersuchung: Adnexe frei.
Sofort Operation wegen Verdacht auf Appendicitis.

Aus dem Operationsbericht:
Nach Eröffnung des Peritoneums entleert sich sehr reichlich trüb seröses Exsudat. Die Appendix selbst liegt retrocoecal fest verwachsen. Akute zum Teil phlegmonöse Entzündung mit fibrinösen Belägen. Auch das Coecum ist deutlich injiziert.

Diagnose: Appendicitis akuta phlegmonosa

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 6 cm lange bis gut bleistiftdicke Appendix. Serosa mit dichter Gefäßinjektion, rauher Oberfläche. Proximalwärts sit das Innere halbmondförmig eingenommen durch ein weißliches festes Gewebe.

Mikroskopisch: Appendicitis phlegmonosa bei Appendixcarcinoid.

Der proximale Abschnitt ist so gut wie verlegt durch einen typischen Carcinoidtumor aus filigranartigen basaliomähnlichen Formationen mit Durchsetzung al-

ler Wandschichten bis auf die Serosa, in exzentrischer Form und mit narbiger Fibrose des Stromas. An der Stelle des Carcinoids selbst sowie distalwärts davon sind alle Wandschichten eitrig infiltriert, teils auch hämorrhagisch entzündlich durchsetzt. Schleimhaut zeigt kleine Einschmelzungen, im Lumen ein hämorrhagischer eitriger Inhalt.

1. Nachuntersuchung:

Seit der Appendektomie vor 7 J. hatte die Patientin immer Beschwerden im Unterleib, Stechen beim Gehen auf beiden Seiten und Ausfluß. Unter der Diagnose Adnexitis und Endometritis war sie jahrelang in Behandlung, ohne daß eine endgültige Heilung erzielt wurde. Die Patientin leidet unter Kreislaufstörungen, die Hände würden zeitweise weiß und gefühllos, und gelegentlichem anfallsartigem Erröten des Gesichts, sowie Kreislaufkollapszuständen mit kurzdauerndem Bewußtseinsverlust.

Keine Diarrhoe, keine Obstipation, keine Atembeschwerden.

Befund: 20-jährige Frau in gutem Allgemeinzustand, Lippen und Konjunktiven auffallend stark durchblutet. Doppelseitiger Horizontalnystagmus, der bei Fixierung und Erregung stärker wird, Strabismus konvergens.

Kein pathologischer Organbefund. Blutdruck 115/80 mm Hg, Puls 80/Min. Abdomen weich, nicht gebläht, kein Druckschmerz, Leber und Milz nicht vergrößert. Im Bereich der Appendektomienarbe und im rechten Unterbauch fragliche Resistenzen tastbar, lebhafte Darmgeräusche.

Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 Std. Urin:
weniger als 10 mg/ 24 Std.

Der Wert liegt im Normbereich und gibt keinen Hinweis auf das Vorliegen eines metastasierenden Carcinoids.

Kontrastbreieinlauf: Kein Anhalt für einen entzündlichen oder tumorösen Prozeß am dargestellten Dickdarm, insbesondere kein Nachweis von Carcinoid-Metastasen bei nicht erfolgtem Reflux in die terminale Ileumschlinge.

Fall 2:

Anamnese: Gallensteinleiden seit 10 Jahren. Vor 10 J. wegen Mastdarmkrämpfen stationär, dabei wurde eine Hämorrhoidenoperation durchgeführt. In der Folge Venenentzündung am Unterschenkel.

Seit 3 Tagen habe die Patientin starke krampfartige Schmerzen im rechten Unterbauch, die ins Epigastrium und den re. Oberbauch ausstrahlen. Kein Appetit, Übelkeit ohne Erbrechen, Blähungen, Obstipation.

Befund: 47-jährige Frau, Zunge trocken und weißlich belegt. Normaler Herz- und Lungenbefund, Blutdruck 140/90 mm Hg, Puls 92/Min. Abdomen weich, zwei reizlose Sektio-Narben, Druck- und Loßlaßschmerz im rechten Unterbauch, keine Abwehrspannung, kein tastbarer Tumor, Rippenrand und Nierenlager frei, Leber mäßig vergrößert, Milz nicht tastbar, Bruchpforten geschlossen, Darmgeräusche vorhanden.
Temperatur: axillar 37,6 - rektal 38,3, Leukozyten 5200.

Operationsbericht: Darstellung einer akut entzündlich veränderten A ppendix, Abtragung in typischer Weise.

Diagnose: Appendicitis akuta.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 3,5 cm lange, etwa bleistiftdicke Appendix. Serosa gerötet mit granuliert aussehender Oberfläche. Ein Lumen ist nur proximalwärts erkennbar, am distalen Ende hängt ein Schleimhautfettgewebe an.

Mikroskopisch: Appendix-Carcinoid.

Der distale Abschnitt ist innerlich ausgefüllt durch typische filigra nartige Carcinoidformationen in einem zellreichen fibroplastischen Stroma. Diese Formationen finden sich anstelle des Lumens, der Schleimhaut und des lymphatischen Apparates.

Submukosa mit Lipomatose. Entzündliche Veränderungen beschränken sich auf minimale Lymphozyteninfiltrate, besonders auch proximalwärts, nach Art eines leichten entzündlichen Reizzustandes.

1. Nachuntersuchung:

Seit der Appendektomie vor 5 Jahren gelegentlich Gallenbeschwerden nach Diätfehlern, dabei helle Stühle beobachtet, röntgenologisch wurden 2 Gallensteine festgestellt.

Keine Durchfälle, keine Obstipation, leichte Belastungsdyspnoe. Gehäuft Neuritiden, seit 4 Mon. Ischialgie. Der Blutdruck sei wechselnd zwischen normalen und hypotonen Werten. Gelegentlich treten Hitzewallungen mit Röte des Gesichts und Hitzegefühl auf. Abends seien die Beine häufig geschwollen.

52-jährige Frau in gutem Allgemeinzustand, keine Hautveränderungen, keine Cyanose. Normaler Herz- und Lungenbefund, Blutdruck 170/100 mm Hg, Puls 60/Min.

Abdomen: Reizlose Laparatomienarben, kein Druckschmerz, keine Resistenzen, Leber und Milz nicht vergrößert, keine pathologischen Resistenzen, Darmgeräusche vorhanden, Nierenlager frei.
Geringe prätibiale Oedeme, Varikosis beider Waden.

Blut: Hb 82 g %, Leukozyten 6200, BKS 10/23 mm n. W.
Gewicht: 72 kg.

5-Hydroxyindolessigsäure: weniger als 10 mg / 24 Std.
Wert im Normbereich, kein Hinweis auf das Vorliegen eines metastasierenden Carcinoids.

Kontrastbreieinlauf: Kein Anhaltspunkt für einen entzündlichen oder wandinfiltrativen Prozeß, insbesondere kein Nachweis eines Tumorrezidivs oder Metastasen im Bereich des Coecum oder Colon aszendens.

Fall 3:

Anamnese: Als Kind Gelbsucht und Pneumonie, vor 16 Jahren 2/3-Resektion des Magens.

Plötzlicher Beginn von Schmerzen im rechten Unterbauch vor 4 Wochen, die teilweise in den Rücken ausstrahlen, unterbrochen von schmerzfreien Intervallen. Appetit gut, keine Übelkeit, kein Erbrechen, Stuhlgang und Miktion beschwerdefrei.

Befund: 43-jährige Patientin ohne Hautveränderungen. Zunge feucht, nicht belegt. Normaler Herz- und Lungenbefund, Blutdruck 135/100 mm Hg (bei Kontrolle 150/90 mm) Puls 84/Min. Lokalisierter Druckschmerz am Mc Burney, kein Loßlaßschmerz, keine Abwehrspannung, kein tastbarer Tumor, Leber und Milz nicht vergrößert, Nierenlager frei.
Temperatur: axillar 36,2 - rektal 37,6, Leukozyten 8 800.

Operationsbericht:
Darstellung eines verdickten derben Wurmfortsatzes mit deutlicher Gefäßinjektion und deutlich verdicktem Mesenteriolum. Typische Appendektomie.

Diagnose: Akuter Schub einer chronisch-rezidivierenden Appendicitis.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 3,5 cm lange bis über bleistiftdicke Appendix. Endabschnitt kolbig verdickt. Serosa mit etwas rauher Oberfläche, jedoch blaß. Lumen nicht deutlich erkennbar.

Mikroskopisch: Appendixcarcinoid mit ausgebreiteten charakteristischen Wucherungen, die teilweise, besonders distal, das ganze Innere der Appendix mit ihren filigranartigen Formationen ausfüllen, jedoch auch die mittleren und äußeren Wandschichten in Form feiner Stränge und Netze durchsetzen, besonders auch das Mesenteriolum, worin das Carcinoid einen schon makroskopisch sichtbaren Knoten bildet. Eventuell könnten hier noch Reste des Carcinoids zurückgeblieben sein. Jedenfalls ist weitere Beobachtung ind Kontrolle erforderlich!

Entzündliche Prozesse sind daneben kaum nachweisbar. Die mittleren und äußeren Wandschichten zeigen Fibrose. Im proximalen Abschnitt sind noch Reste der Schleimhaut und des lymphatischen Apparates erhalten. Keine malignen Entartungserscheinungen.

1. Nachuntersuchung: Nach 4 Monaten Status unauffällig, BKS 13/29. Kontrasteinlauf und Thoraxaufnahme ohne pathologischen Befund.

2. Nachuntersuchung: Nach einem beschwerdefreien Jahr unauffälliger Röntgenbefund beim Kontrasteinlauf.

3. Nachuntersuchung: Nach 1 1/2 Jahren ist die Patientin beschwerdefrei, Stuhlgang normal, BKS mit 21/37 beschleunigt, in der Elektrophorese geringe Vermin-

derung von alpha 1 - Globulinen. Im Kontrasteinlauf kein Anhalt für tumoröse Veränderungen.

4. Nachuntersuchung: 3 Jahre nach der Operation ist bei subjektiver Beschwerdefreiheit, die BKS mit 12/32 gering beschleunigt, der Kontrasteinlauf ohne pathologischen Befund, Urinstatus und Blutbild innerhalb des Normbereichs; und die 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin mit weniger als 10 mg/24 Std. läßt ein metastasierendes Carcinoid ausschließen.

5. Nachuntersuchung: Nach 5 Jahren gutes Allgemeinbefinden, Stuhlgang normal, keine Gewichtsabnahme. Der Kontrasteinlauf ergibt Verdacht auf Rezidiv des Carcinoids am unteren Coecalpol - von Fingerkuppengröße; und abgelaufene Colitis vom Deszendens bis zum Enddarm - wohl als Folge des Appendixcarcinoids. Die orale Coecumdarstellung zeigt eine halbmondförmige Eindellung des unteren Coecalpols, die durch die Tabaksbeutelnaht bedingt angesehen wird. Die fingerkuppengroße Aufhellung dürfte dem Appendixbürzel entsprechen. Carcinoidrezidiv unwahrscheinlich.

6. (von uns durchgeführte) Nachuntersuchung: 6 Jahre nach der Operation sei die Verdauung normal, keine Durchfälle, gelegentlich flushartige Anfälle von Gesichtsröte, manchmal Flimmern vor den Augen. Selten Oberbauchbeschwerden, Atemnot beim Treppensteigen, Gewichtszunahme.

49-jährige adipöse Frau von rötlichem Typ, keine Hautveränderungen außer Teleangiektasen auf Nase und Wangen. Normaler Lungenbefund, Herzaktion regelmäßig, 64/Min, leises spätsystolisches Geräusch über dem Erb'schen Punkt. Blutdruck: am li. Arm 125/75 - am rechten Arm 180/100.
Adipöse weiche Bauchdecken. Stechender Schmerz bei tiefer Palpation im rechten Unterbauch. Sonst unauffälliger Befund.

BKS 10/24, Blut- und Harnwerte normal. Im Kontrasteinlauf kein Anhalt für ein Rezidiv, die 5-Hydroxyindolessigsäureausscheidung im Urin mit weniger als 10 mg/24 Std. normal.

Fall 4:

Anamnese: Übliche Kinderkrankheiten. Vor 24 Std. Beginn von akuten Schmerzen, kolikartig, im rechten Unterbauch, die nicht ausstrahlen, Übelkeit, kein Erbrechen, Stuhlgang und Miktion normal.

Befund: 14-jährige Patientin ohne Hautveränderungen, kein Ikterus. Zunge feucht, nicht belegt, Tonsillen reizlos. Normaler Herz- und Lungenbefund. Blutdruck 140/70, Puls 112. Gespannte Bauchdecken, Druckschmerz imganzen Unterbauch, rechts mehr als links. Deutliche Abwehrspannung und Loslaßschmerz, kein tastbarer Tumor, Nierenlager bds. leicht druckempfindlich. Leber und Milz nicht vergrößert.
Temperatur: axillar 37,0 - rektal 39,0 Grad.

Operationsbericht: Darstellung einer deutlich entzündlich veränderten Appendix. Typische Abtragung, keine Revision.

Diagnose: Appendizitis akuta.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: Stark aufgerollte 10 cm lange etwas über griffeldicke Appendix. Serosa glatt und ziemlich blaß. Lumen distalwärts erweitert mit trockenem pastenförmigem Inhalt.
Mikroskopisch: Ausgeprägte Oxyuriasis bei Appendixcarcinoid. Proximalwärts ist das Lumen auf einen sichelförmigen Spalt eingeengt durch typische Carcinoidwucherungen im Schleimhaut- und Submukosabereich aus Nestern heller Zellen bis zwischen die Schleimhautdrüsen hinein. Es sind Proliferationserscheinungen vereinzelt nachweisbar, doch besteht kein Anhalt für die Annahme maligner Entartung. Die äußeren Wandschichten sind carcinoidfrei (Muskulatur und Serosa). Im übrigen ist das Lumen besonders distalwärts von einer größeren Anzahl von Parasiten ausgefüllt. Der Zellreichtum der Mukosa und eine mäßige Lymphfollikelhyperplasie in diesem Bereich entsprechen einem leichten entzündlichen Reizzustand. Eosinophile Leukozyten erscheinen vermehrt.

1. Nachuntersuchung: 3 Monate nach der Operation ist kein pathologischer Befund zu erheben, die Patientin war in der Zwischenzeit beschwerdefrei. BKS 1/2.

2. (von uns durchgeführte) Nachuntersuchung: In den 4 1/2 Jahren seit der Operation sei sie beschwerdefrei, keine Diarrhoe, keine Obstipation, guter Appetit,

Übelkeitsgefühl - alle 14 Tage für einige Minuten. Keine Tachykardie, keine Kreislaufbeschwerden, gelegentlich aufsteigende Röte in Gesicht und Hals, die einige Minuten anhalte - ohne äußeren Anlaß. Häufiger Cystitis.

19-jährige Frau von rötlichem Typ ohne Hautveränderungen, symmetrische weiche nicht druckempfindliche Struma, normaler Herz- und Lungenbefund, Blutdruck 120/60. Puls 80. Druckschmerz und Geräusch bei Palpation im rechten Unterbauch. Narbe reizlos. Rechtes Nierenlager kl opfempfindlich. BKS 2/7 mm n. W.

Kontrasteinlauf: Verdacht auf polypöse Gebilde im Querdarm und am oberen Colon aszendens, wobei jedoch eine erhebliche Skyballavorfüllung besteht und somit keine endgültige Diagnose erbracht werden kann. Eine Kontrolle ist jedoch nach vorheriger gründlicher Reinigung des Darms angezeigt.

Thoraxaufnahme: Normaler Herz- und Lungenbefund.

5-Hydroxyindolessigsäure im Urin: weniger als 10 mg/ 24 Std - spricht gegen metastasierendes Carcinoid.

Fall 5:

Anamnese: Vor 7 Jahren Gelbsucht mit Koliken, vor 5 J. Ruhr, seit 4 Wochen Schmerzen im rechten Unterbauch, Übelkeit ohne Erbrechen, Stuhlgang und Miktion normal.

Befund: 28-jähriger Patient ohne Hautveränderungen. Zunge feucht, belegt. Normaler Herz- und Lungenbefund, RR 120/80. Abdomen unauffällig, keine Abwehrspannung, geringer Druckschmerz im rechten Unterbauch, kein Loßlaßschmerz, kein tastbarer Tumor. Leber und Milz nicht tastbar, Nierenlager frei, Darmgeräusche vorhanden.
Temperatur: axillar 37,4 - rektal 38,3, Leukozyten: 3 900.

Operationsbericht: Typische Appendektomie einer an der Spitze chronisch veränderten Appendix.

Diagnose: Appendicitis chronica

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 10 cm lange etwas über griffeldicke Appendix, deutliche Serosagefäße, kolbig aufgetriebenes Ende. Hier ist auf dem Querschnitt kein Lumen erkennbar, die Schnittfläche ist gelblich gefleckt. Im proximalen Abschnitt eingedickter bräunlicher Inhalt, mittelweites Lumen.
Mikroskopisch: Hauptbefund: Appendixcarcinoid!
Ausfüllung des Inneren der kolbigen Appendix durch epitheliale adenom- bis basaliomartige Formationen, die stellenweise auch die Muskulatur durchsetzen und zwar gegen den Ansatz des Mesenteriolum zu, sodaß der Eindruck infiltrativen Wachstums entsteht, ohne daß jedoch maligne Entartung tatsächlich nachweisbar wäre. Entzündliche Begleiterscheinungen minimal. Es ist lediglich eine mäßige Lymphfollikelhyperplasie im proximalen Abschnitt nachweisbar. Weitere Kontrolle erforderlich.

1. Nachuntersuchung: Nach einem beschwerdefreien Jahr ist bei der klinischen Untersuchung kein pathologischer Befund zu erheben. BKS 2/8 - Elektrophorese im Normbereich, Thoraxübersichtsaufnahme unauffällig. Magenbreipassage: Regelrechte Verhältnisse im Ileocoecalbereich.
5-Hydroxy-indolessigsäure im Urin: weniger als 10 mg/24 Std.

2. (von uns durchgeführte) Nachuntersuchung:
Drei Jahre nach der Operation gibt der Patient an, gelegentlich Phasen von Diarrhoe zu haben, die etwa eine Woche andauern. Keine Atembeschwerden, keine Herzbeschwerden, kein Flush, kein Schwindelgefühl. Häufig Kreuzschmerzen mit Ausstrahlung in die Beine.

32-jähriger Patient von blond-rötlichem Typ, keine Hautveränderungen. Tonsillen zerklüftet. Normaler Herz- und Lungenbefund. Blutdruck 120/90 mm Hg. Abdomen: Druckschmerz im Bereich der reizlosen Appendektomienarbe, ziehende Schmerzen in der Appendixgegend, die zum Rippenbogen ausstrahlen.

BKS 15/30 mm n.W. - Hb 93 g% - Leukozyten 4200 - Gew: 107 kg
5-Hydroxyindolessigsäure im Urin: weniger als 10 mg/24 Std.

Kontrasteinlauf: Kein Anhalt für entzündlichen oder wandinfiltrativen Prozeß.

Fall 6:

Anamnese: Keine ernsthaften Krankheiten bekannt, keine Verdauungsstörungen. Seit 1 Monat Beschwerden im rechten Unterbauch, vor 10 Tagen mit Kopfschmerzen und Husten erkrankt. Sei t heute plötzlich kontinuierliche Schmerzen im rechten Unterbauch, die nicht ausstrahlen und mit Übelkeit und Brechreiz einhergehen. Miktion und Stuhlgang normal. Bei der letzten Periode vor 5 Tg. seien heftige Schmerzen im rechten Unterbauch aufgetreten.

Befund: 30-jährige Frau in gutem Allgemeinzustand ohne Hauterscheinungen, Zunge feucht, nicht belegt, Rachenring reizlos. Normaler Herz- und Lungenbefund. Blutdruck 120/80 mm Hg Adipöse weiche Bauchdecken, lokalisierter Druckschmerz am Mc Burney, kein Loslaßschmerz, Abwehrspannung lokalisiert, kein tastbarer Tumor, Leber und Milz nicht tastbar vergrößert, Nierenlager frei.

Operationsbericht: Darstellung einer akut entzündeten Appendix mit Kotsteinen, typische Abtragung.

Diagnose: Appendicitis externa akuta
Der postoperative Verlauf wurde durch Eintreten einer fieberhaften Pneumonie kompliziert, die in einer Woche zur Ausheilung gebracht wurde.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 7 cm lange etwa bleistiftdicke Appendix.
Der mittlere Abschnitt zeigt eine Abknickung mit umschiebener Verdickung der Wandung bei engem Lumen. Distal davon ist das Lumen erweitert mit schleimigem Inhalt, proximalwärts ist das Lumen erkennbar, aber eng.

Mikroskopisch: Die auffallende Verdickung der Wandung ist im wesentlichen hervorgerufen durch ein Appendixcarcinoid mit Ausbreitung in der Submukosa, in der Muskulatur, darüber hinaus im Bereich der fibrösen Serosa. Die Muskulatur ist schmalsträngig durchsetzt. Im ganzen sind es solide bis angedeutet drüsig gegliederte Zellformationen mit Fibrose des Zwischengewebes. In diesem Bereich besteht zugleich eine eitrige Appendicitis externa mit Abszeß im Ansatzbereich des Mesenteriolum. Von der Schleimhaut selbst sind noch Reste erhalten mit einem minimalen Restlumen. Proximal- und distalwärts von diesem Appendixabschnitt sind auffallende Wandveränderungen nicht festzustellen.

1. Nachuntersuchung: Nach 1 Jahr ist die Patientin beschwerdefrei, sie hat keine abdominalen Beschwerden, keine Durchfälle, keine Obstipation, kein Atem-

oder Herzbeschwerden. Etwa einmal im Monat bekomme sie eine flushartige Rötung des Gesichts, die etwa 2 Minuten anhalte.

32-jährige Frau mit roter Haarfarbe, außer einer schuppenden Stelle am Oberarm keine Hautveränderungen.
Symmetrische weiche nicht druckempfindliche Struma. Normaler Herz- und Lungenbefund, Blutdruck 100/60 - Puls 72/Min., Druckschmerz im Bereich der reizlosen Appendektomienarbe, keine Resistenzen tastbar, Leber und Milz nicht vergrößert.

BKS 7/21 - Hb 70 mg % - Leukozyten 5 800
5-Hydroxyindolessigsäure im Urin: weniger als 10 mg/24 Std.

Kontrasteinlauf: Polypöses Gebilde im Coecum, das ein Tumorrezidiv sein kann, deshalb Kontrolle in Kürze.

Fall 7:

Anamnese: Als Kind Diphterie und Pocken. Seit 2 Jahren habe sie rezidivierende Schmerzen im rechten Unterbauch, die seit einer Woche immer stärker geworden seien und mit Übelkeit, schlechtem Appetit, Erbrechen und Blähungen einhergehen. Neigung zu Obstipation, häufig Kopfschmerzen.

Befund: 23-jährige Patientin in gutem AZ ohne Hauterscheinungen. Über der Lunge Rasselgeräusche und ein Systolikum über der Tricuspidalis hörbar. RR 120/75 mm Hg, Puls 96/Min. Örtlicher Druckschmerz im rechten Unterbauch mit leichter Abwehrspannung, kein Loßlaßschmerz, kein tastbarer Tumor. Leber und Milz nicht tastbar, Bruchpforten geschlossen, Nierenlager frei, Darmgeräusche vorhanden. Sofort Operation.
Temperatur: axillar 37,2 - rektal 37,5 - Leukozyten 6 600.

Operationsbericht: Darstellung einer subakut entzündeten Appendix, rechte Adnexe frei, kein Meckelsches Divertikel. Appendektomie.

Diagnose: Appendicitis subakuta bei Lymphadenitis mesenterica.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 10,5 cm lange bleistiftdicke Appendix mit dichtem Gefäßnetz der Serosa. Proximalwärts ist die Appendix dicker, Lumen eng.
Mikroskopisch: Appendixcarcinoid im proximalen Anteil, der noch restliche typische Schleimhautstrukturen aufweist. Im übrigen Durchsetzung mit soliden Zellsträngen und -nestern bis in die Serosa hinein, in den Ansatz des Mesenteriolum, ohne Nachweis maligner Entartung. Die Resektionsgrenzen scheinen am Mesenteriolum im Gesunden zu liegen. Es bestehen gleichzeitig entzündliche Veränderungen im Rahmen einer Appendicitis subakuta leichteren Grades mit Schleimhautkatarrh und kleinen vorwiegend perivaskulären entzündlichen Zellinfiltraten der mittleren und äußeren Wandschichten, besonders distalwärts. Hier eine kleine divertikelartige cystische Epithelausstülpung im Bereich der Serosa.

1. Nachuntersuchung:
Die Patientin hat seit der Operation vor 2 Jahren nicht mehr an Obstipation gelitten, auch keine Diarrhoe, keine Atembeschwerden, keine Herz- und Kreislaufstörungen. Sie gibt an, etwa zweimal wöchentlich für die Dauer einer Minute Röte und Hitzegefühl im Gesicht zu bekommen "wie wenn alles Blut in den Kopf geht".

25-jährige Patientin in gutem AZ ohne Hautveränderungen. Geringgradige weiche symmetrische Struma. Kein pathologischer Befund über der Lunge. Starke respiratorische Arrhythmie. Der 2. Herzton ist parasternal unrein. Blutdruck 140/100 mm Hg (bei Kontrolle 100/70) Puls 70.
Abdomen: Weich, kein Druckschmerz, keine Resistenzen, Leber und Milz nicht tastbar. Rechtes Nierenlager leicht klopfempfindlich. BKS 2/9 mm n.W.

5-Hydroxyindolessigsäure im Urin: weniger als 10 mg/24 Std.

Kontrasteinlauf: Kein Anhalt für ein Carcinoid-Rezidiv oder eine Carcinoid-Metastasierung.
Thoraxaufnahme: unauffällig.

Fall 8:

Anamnese: Zwei Myomoperationen, seit 1 Jahr Gallenkoliken. Jetzt seit 3 Tagen kontinuierlich anhaltende Schmerzen im rechten Unterbauch mit Übelkeit ohne Erbrechen. Verdauung ungestört.

Befund: 51-jährige adipöse Patientin, kein Ikterus, keine Cyanose. Zunge belegt, Rachenring reizlos. Normaler Herz- und Lungenbefund. Blutdruck 120/80 mm Hg, Puls 72/Min.
Abdomen: Druckschmerz im rechten Mittelbauch mit Abwehrspannung und Loßlaßschmerz, kein tastbarer Tumor. Rippenbogen und Nierenlager nicht klopfschmerzhaft, Leber und Milz nicht vergrößert.
Temperatur: axillar 37,2 - rektal 38,0 - Leukozyten 13 600.

Operationsbericht: Darstellung einer plegmonös-entzündlichen Appendix.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 6 cm lange bis fast kleinfingerdicke Appendix mit fein graugelblich belegter Serosa. Mesenteriolum sehr fettreich. Lumen weit mit breiigem teils dünnflüssigem Inhalt. Am proximalen Ende eine konkrementartige Inhaltsmasse.

Mikroskopisch: Phlegmonös- eitrige Appendicitis bei Appendixcarcinoid. Ein proximalwärts gelegener Querschnitt weist typische solid-alveoläre Carcinoidformationen aus hellen Zellen in einem netzförmig fibrösen Stroma auf. Diese Wucherungen nehmen die inneren Wandschichten ein. Ein infiltrierender, bzw. maligner Wachstumsprozeß ist nicht nachzuweisen. Die äußeren Wandschichten und Reaktionsstellen sind, soweit feststellbar, carcinoidfrei. Im übrigen besteht eine dichte phlegmonöse Infiltration aller Wandschichten in einem distalen Querschnitt mit eitriger Einschmelzung der Schleimhaut und diffuser Infiltration bis in die Serosa hinein.

1. Nachuntersuchung: Ein Jahr später wurde in einer anderen Klinik ein erdnußgroßer ins Darmlumen hineinragender Tumor, der unmittelbar neben der Abtragungsstelle der Appendix am Coecumkopf saß, chirurgisch entfernt. Der Polyp saß der Darmwand breitbasig auf, war 1,5 cm lang, die umgebende Schleimhaut blaurot verfärbt, sonst kein pathologischer Befund.
Histologisch zeigte sich ein von Bindegewebe umhülltes Fremdkörpergranulom mit zahlreichen Fremdkörperriesenzellen, das als Überrest der Appendicitis gedeutet wird.

8 Jahre nach der Appendektomie gibt die Patientin an, unter chronischer Obstipation und hypotonen Kreislaufregulationsstörungen mit Schwindelgefühl zu leiden, sowie täglich an Wallungen von Röte im Gesicht ohne Hitzegefühl.

58-jährige sehr adipöse Frau, leicht erregbar, ohne Hautveränderungen. Normaler Herz- und Lungenbefund, Blutdruck 110/75, Puls 80/Min.
Abdomen: Fettreiche Bauchdecken, kein Druckschmerz, Rippenbogen und Nierenlager nicht klopfempfindlich, Leber und Milz nicht tastbar.
Mittlere BWS klopfschmerzhaft. Varikosis beider Beine.
Blut: Hb 92 g %, Leukozyten 4 200, BKS 7/15 mm n.W.

5-Hydroxyindolessigsäure im Urin: weniger als 10 mg/24 Std.

Kontrasteinlauf: Kein Anhalt für Wandinfiltration oder stenosierenden Prozeß, normales Schleimhautbild.

Thoraxaufnahme: Kein frisches Infiltrat, kein Erguß, Herz nicht verbreitert, Gefäßband elongiert und sklerosiert. Zwerchfellhochstand beidseits.
EKG: Normaler Erregungsablauf.

Fall 9:

Anamnese: Seit Jahren häufig Mandelentzündungen.
Seit heute Schmerzen in ganzen Abdomen, die allmählich begannen, kontinuierlich anhalten und nicht ausstrahlen. Dabei Übelkeit und Erbrechen. Stuhlgang und Miktion normal.

Befund: 15-jähriger Patient ohne Hautveränderungen.
Tonsillen hypertroph, zerklüftet; Zunge leicht belegt. Druckschmerz im rechten Unterbauch mit leichter Abwehrspannung und geringem Loßlaßschmerz. Kein tastbarer Tumor, Leber und Milz nicht vergrößert, Nierenlager frei.
Temperatur: axillar 36,8 - rektal 37,8 - Leukozyten: 14 000

Operationsbericht: Typische Entfernung einer etwa 10 cm langen Appendix, die an der Spitze aufgetrieben und gefäßinjiziert ist.

Diagnose: Appendicitis acuta.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 9,5 cm lange bis 7 mm dicke Appendix, Serosa mit stärkerer Gefäßinjektion. Im Lumen distalwärts trübe schleimige Flüssigkeit, proximalwärts scheint es von einer Seite her durch eine gelbliche Wandverdickung eingeengt.

Mikroskopisch: Appendixcarcinoid bei umschriebener hämorrhagisch eitriger Appendicitis in diesem Bereich. An der makroskopisch beschriebenen Stelle mit gelblicher Wandverdickung sind charakteristische Wucherungen nach Art eines Adenoma solidum nachzuweisen mit Ausbreitung in der einen Seite der Wandung, vorwiegender Lokalisation im Schleimhautbereich, jedoch Durchsetzung der Submukosa, Muskularis und Serosa bei mäßiger Fibrose. Eitrige Einschmelzungen finden sich auf der anderen Seite des gleichen Querschnitts. Der Ansatz des Mesenteriolum ist carcinoidfrei. Spitzenwärts Eiterzellansammlungen im etwas erweiterten Lumen, lymphatische Hyperplasie, geringe Infiltration aller Wandschichten. Weitere genaue Beobachtung des Patienten angezeigt!

1. Nachuntersuchung: (8 Jahre nach der Appendektomie)
Vor 3 Jahren Lungenentzündung und Nasennebenhöhlenaffektion, die zur Entlassung von der Bundeswehr führten. Jetzt habe er manchmal krampfartige Magenschmerzen, Schwindelgefühl beim Aufstehen aus gebückter Stellung, Schweißausbrüche bei Hunger, keine Durchfälle, keine Obstipation, kein Flush.

23-jähriger Patient, mager, blond, ohne Hautveränderungen. Rachen gerötet, Zunge belegt, Lymphknoten im Kieferwinkel tastbar. Normaler Lungenbefund. 1. Herzton unrein, Blutdruck 130/80 mm Hg, Puls 88/Min. .
Abdomen: Druckschmerz im Bereich der Appendektomienarbe, Leber und Milz nicht vergrößert, Nierenlager frei.
BKS 2/6 mm n. W. - hb 86 g% - Leukozyten 7 100.

5-Hydroxyindolessigsäure im Urin: weniger als 10 mg/24 Std.

Kontrasteinlauf: Kein Anhalt für entzündlichen oder wandinfiltrativen Prozeß besonders am ileocoecalen Übergang.

Fall 10:

Anamnese: Keine ernsthaften Krankheiten, Tonsillektomie.
Vor 3 Tagen plötzlicher Beginn von kolikartigen Schmerzen im rechten Unterbauch, die in die Blase ausstrahlen, und mit Übelkeit und Erbrechen einhergehen. Verdauung und Miktion beschwerdefrei.

Befund: 38-jähriger Mann, keine Hautveränderungen, keine Cyanose. Zunge feucht, stark belegt. Normaler Herz- und Lungenbefund. Weiche Bauchdecken,

geringe Abwehrspannung, Druck- und Loßlaßschmerz lokalisiert am Mc Burney, kein tastbarer Tumor, Rippenbogen und Nierenlager nicht klopfempfindlich, Leber und Milz nicht vergrößert.
Blutdruck 120/80 - Puls 70/Min - Temperatur: axillar 37,5 - rektal 38,0 - Leukozyten 9 700 - Urinsediment: 4 Leukos.

Operationsbericht: Das Coecum ist mit der Bauchwand verwachsen. Die Appendix liegt innerhalb dieser Verwachsungen und zeigt entzündliche Gefäßinjektion und Verdickung spitzenwärts. Kein Meckelsches Divertikel. Appendektomie.

Diagnose: Appendicitis subakuta.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 7,5 cm lange bis bleistiftdicke Appendix.
Serosa mit feiner Gefäßinjektion, es sind mehrere Unterbindungen angebracht.
Proximalwärts ist das Lumen erkennbar, im ganzen eng, bei dicker Wandung.

Mikroskopisch: Eitrige Appendicitis mit Einschmelzung der inneren Wandschichten im distalen Abschnitt, der nur mehr ein Restlumen enthält. Hier sind drüsige Wucherungen nachweisbar, und zwar nicht nur als örtliche Regenerate im Bereich der Schleimhautreste, sondern darüber hinaus in der fibrös-entzündlich zellinfiltrierten Submukosa und in den Muskelschichten, besonders nach einer Seite, entgegengesetzt dem Mesenteriolum. Der Befund ist aufzufassen als Appendixcarcinoid des distalen Abschnitts im Rahmen chronischer Veränderungen ohne carcinomatöses Wachstum.

1. Nachuntersuchung: Seit der Appendektomie vor 2 1/2 Jahren habe er immer Beschwerden im rechten Unterbauch gehabt. Eine lokale Injektionsbehandlung wegen Fadengranulomen habe nichts bewirkt. Er klagt über Herzbeschwerden, gelegentlich Atemnot, kalte Schweißausbrüche und anfallsweise Diarrhoen von 2-3 Tagen Dauer, die alle 3 bis 4 Wochen auftreten. Kein Flush.

40-jähriger Mann in gutem Allgemeinzustand ohne Hautveränderungen, kein Ikterus, keine Cyanose. Zunge weißlich belegt, Rachen gerötet. Cor und Pulmo: unauffällig, Blutdruck 160/100 mm Hg, Puls 84 /Min. Abdomen weich, Druckschmerz im Bereich der reizlosen Appendektomienarbe, Leber und Milz nicht vergrößert.
BKS 3/6 - Leukozyten 9 100 (8 700) - Harnsediment: normal.

5-Hydroxyindolessigsäure im Urin: weniger als 10 mg/ 24 Std.

Kontrasteinlauf: Unauffällige Verhältnisse am gesamten Dickdarm. Patient ist kollabiert. Am Abend des nächsten Tages Blutung aus dem Rektum, die sich nicht wiederholt.

Fall 11:

Anamnese: Keine ernsthaften Krankheiten bisher. Seit gestern plötzlich auftretende kontinuierliche Schmerzen mit Erbrechen und Durchfall.

Befund: 26-jährige Frau ohne Hautveränderungen. Normaler Herz- und Lungenbefund. Druck- und Loßlaßschmerz im rechten Unterbauch mit geringer Abwehrspannung. Nierenlager links klopfempfindlich. Kein tastbarer Tumor. Leber und Milz nicht vergrößert.
Temperatur: axillar 37,7 - rektal 38,3 - Leukozyten: 9 800.

Operationsbericht: Darstellung und typische Entfernung einer subakut entzündeten Appendix, kein Exsudat in der Bauchhöhle, Adnexe frei. BKS 10/19.
Diagnose: Appendicitis subacuta.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 5 cm lange bis 7 mm dicke Appendix, Serosa mit leichter Gefäßinjektion. Ein Lumen ist nicht deutlich erkennbar.
Mikroskopisch: Appendixcarcinoid.
Es finden sich charakteristische filigranartige Formationen im Zentrum des distalen Abschnitts, wo, wahrscheinlich im Rahmen einer chronischen Appendicitis, Obliteration eingetreten ist. Carcinoidwucherungen anstelle der Schleimhaut bzw. inneren Wandschichten. Lipomatose der Submukosa.
Der proximale Abschnitt zeigt abgesehen von Fibrose und Lipomatose der Submukosa sowie kleinen lymphatischen Zellinfiltrationen in den äußeren Wandschichten nichts Auffallendes.
Thoraxaufnahme: Kein Anhalt für Metastasen oder Infiltrationen.

1. Nachuntersuchung: Drei Wochen nach der Appendektomie bekam die Patientin ein Kind, sie erholte sich nur langsam, und fühlte sich noch 2 Jahre danach schwach. Jetzige Beschwerden (9 Jahre nach der Appendektomie):Stechen in der Herzgegend beim Treppensteigen verbunden mit Atemnot. Schmerzen im rechten Hüftgelenk. Keine Verdauungsbeschwerden, keine Diarrhoe, keine abdominellen Beschwerden, kein Flush.

36-jährige Frau in reduziertem Allgemeinzustand ohne Hautveränderungen, kein Ikterus, keine Cyanose. Ptosis des linken Oberlids. Leichte symmetrische weiche Struma. Tonsillenbetten reizlos, Zunge nicht belegt. Unauffälliger Lungenbefund. Herzaktion regelmäßig, 1. Herzton unrein. Blutdruck 140/95 mm Hg, Puls 84/Min.
Abdomen nicht druckschmerzhaft, kein tastbarer Tumor, Leber und Milz nicht vergrößert, Nierenlager frei. Schmerzen und Bewegungshemmung im rechten Hüftgelenk.

Fall 12:

Anamnese: Tonsillektomie vor 7 Jahren, 3 Geburten.
Jetzt stationäre Aufnahme in der Frauenklinik wegen Metropathia hämorrhagica, starke schmerzhafte und verlängerte Periode. Die Patientin wünscht die Mitentfernung der Appendix, da sie öfter Beschwerden im rechten Unterbauch habe.

Befund: 28-jährige Frau in gutem AZ ohne Hautveränderungen, keine Struma, normaler Herz- und Lungenbefund. Blutdruck 120/85 mm Hg, Puls 78/Min.
Abdomen: Kein Druckschmerz, keine Abwehrspannung, Leber und Milz nicht vergrößert, keine pathologischen Resistenzen, Nierenlager frei.

Gynäkologischer Befund: Rechtes Ovar pflaumengroß, cystisch degeneriert, linkes Ovar normal.

Operationsbericht: Subfundale Utersuamputation und Stichelung des rechten Ovars, da es zwei kleine Follikelcysten enthält. Der Blinddarm ist lang ausgezogen, basal etwas abhärent und verdickt, typische Appendektomie.

Diagnose: Appendicitis chronica

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 6 cm lange bis bleistiftdicke Appendix mit blasser ziemlich glatter Serosa, Lumen eng, distalwärts etwas erweitert.
Mikroskopisch: Appendixcarcinoid! Im proximalen Abschnitt ist nur ein Restlumen festzustellen. Der Carcinoidtumor besteht aus soliden epithelialen Formationen in fibrösemStroma mit Knotenbildung in der Submukosa und mit Ausläufern in der Muskulatur. Schleimhaut hier mit leichtem eitrigem Katarrh. Der übrige Befund entspricht einem leichten chronisch entzündlichen Reizzustand. Malignes Wachstum liegt nicht vor.

1. Nachuntersuchung: Nach 2 Jahren ist die Patientin beschwerdefrei, sie hat keine Durchfälle, keine Obstipation, keine Kreislaufbeschwerden, kein Flush, Appetit gut.

Keine Hautveränderungen. Normaler Herz- und Lungenbefund.
Blutdruck 110/60 mm Hg, Puls 80/Min.
Abdomen: Bei tiefer Palpation Druckschmerz im Unterbauch beidseits, Leber und Milz nicht vergrößert, keine pathologischen Resistenzen, Nierenlager frei.

Fall 13:

Anamnese: Vater mit 32 Jahren an Carcinom gestorben.
Patientin wurde vor 5 Jahren cholecystektomiert wegen Steingallenblase mit Koliken. Tonsillektomie wegen chronischer Tonsillitis. Seit 1/2 Jahr Schmerzen im rechten Unterbauch, die seit 10 Tagen zugenommen haben mit Übelkeit ohne Erbrechen. Keine Blähungen, Obstipation.

Befund: 33-jährige Frau von pastösem Habitus ohne Hautveränderungen, kein Ikterus, keine Ödeme.
Zunge feucht, nicht belegt, Rachen reizlos, Satthals.
Normaler Herz- und Lungenbefund.
Abdomen: Druck- und Loßlaßschmerz am Mc Burney, keine Abwehrspannung, kein tastbarer Tumor, Leber und Milz nicht tastbar, Nierenlager frei.

Temperatur: axillar 37,2 - rektal 38,0 - Leukozyten 6 700.

Klinische Diagnose: Chronische Appendicitis.

Operationsbericht: Darstellung einer akut entzündlich veränderten Appendix, typische Abtragung. Kein Exsudat.

Diagnose: Appendicitis acuta

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 4,5 cm lange bis 6 mm dicke Appendix, Serosa glatt mit leichter Gefäßinjektion. Lumen eng, kaum erkennbar.

Mikroskopisch: Appendixcarcinoid bei Appendicitis subacuta.
Im distalen Abschnitt ist das Innere völlig ausgefüllt durch charakteristische ba-

saliomähnliche Carcinoidformationen, die auch die Wurzel des Mesenteriolum durchsetzen, jedoch, soweit feststellbar, die Resektionsstelle nicht erreichen. Proximalwärts enges Lumen mit kleinen Leukozytenansammlungen, atrophischer Schleimhaut und reichlicher Ausbildung des lymphatischen Gewebes.

Fall 14:

Anamnese: Vor 2 Tagen erstmals plötzlich auftretende ziehende Schmerzen im rechten Unterbauch. Nach einem beschwerdefreien Tag plötzlich starke stechende Schmerzen in der Magengegend, die in rechten Unterbauch und rechte Leistengegend ausstrahlen; kein Erbrechen, keine Übelkeit, keine Verdauungsstörungen.

Befund: 24-jähriger Patient in gutem Allgemeinzustand ohne Hautveränderungen. Zunge feucht, weißlich belegt.
Unauffälliger Herz- und Lungenbefund. Blutdruck 125/90 mm.
Hg.Abdomen: Druckschmerz und deutlicher Loßlaßschmerz im rechten Unterbauch mit Abwehrspannung. Kein tastbarer Tumor, Leber und Milz nicht vergrößert, Nierenlager frei.
Temperatur: axillar 38,0 - rektal 38,3 - Leukozyten 16 500.

Operationsbericht: Gangränöse Appendix mit einer Perforationsstelle an der Spitze und perityphlitischer Abszeß. Trübes Exsudat. Drainage, Nebacetin.

Diagnose: Appendicitis gangränosa.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 12 cm lange bis 12 mm dicke Appendix, Endabschnitt kolbig verdickt mit grauen zottigen Auflagerungen und Verdickungen. Inhalt eine blaßgelbliche geschichtete festere Masse, Wandung stellenweise auffallend dünn.

Mikroskopisch: Appendixcarcinoid!
Das Lumen des distalen Abschnittes sit durch filigranartige epitheliale Wucherungen ausgefüllt. Doch sind hier auch Muskulatur und Serosa von derartigen Zellwucherungen durchsetzt, die hier mitunter einen mehr polymorphen Charakter annehmen, sodaß die Möglichkeit maligner Entartung nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann.

In Begleitung der Wucherungen finden sich entzündliche Zellinfiltrate mit Vernarbungen, insbesondere auch eine Appendicitis externa mit exsudativen Belägen und Granulationsgewebe, das zu Verwachsungen mit der Umgebung geführt haben kann. Eine nachträgliche Revision derselben im Hinblick auf die Frage eines Übergangs von Carcinoidwucherungen auf die Umgebung erscheint nach diesem Befund angezeigt. Proximalwärts enthält das Lumen kleine Eiterzellansammlungen im Sinne einer subakuten Appendicitis, Wandstrukturen hier intakt ohne Carcinoidnachweis.

Dieser Patient war zum Zwecke einer Nachuntersuchung leider nicht auffindbar.

Fall 15:

Anamnese: Keine Besonderheiten, jetzt Metropathia hämorrhagica bei Uterus myomatosus, auf Wunsch der Patientin soll die Appendix kontrolliert werden.

Befund: 48-jährige Patientin im gutem AZ ohne Hautveränderungen. Normaler Herz- und Lungenbefund. Blutdruck 120/80.
Abdomen: Kein Druckschmerz, Leber und Milz nicht vergrößert, Nierenlager frei. Gyn. Befund: Papilläre Portioerosion.

Operationsbericht: Abdominale Totalexstirpation des Uterus unter Belassung der Ovarien. Appendix retrocoecal adhaerent am distalen Ende deutlich aufgetrieben, chronisch entzündet.

Diagnose: Appendicitis chronica

Histologischer Befund:
Makroskopisch: 7 cm lange bleistiftdicke Appendix, am distalen Ende kolbig aufgetrieben.

Mikroskopisch: Appendixcarcinoid im kolbigen distalen Ende mit Ausfüllung durch reich gegliederte, großenteils adenomartige Carcinoidformationen, die sich an einer Stelle auch in der Wandung, innerhalb der Muskulatur, finden. Keine maligne Entartung.

Fall 16:

Anamnese: Adnextumor vor 20 Jahren, der konservativ behandelt wurde. Sie habe schon öfter Bauchschmerzen gehabt, die vorübergingen. Seit heute früh kolikartige Schmerzen im ganzen Mittelbauch, die in den Rücken ausstrahlen. Der Appetit sei schlecht, Übelkeit und Erbrechen. Chronische Obstipation, Miktion beschwerdefrei.

Befund: 38-jährige Patientin ohne Hautveränderungen, ohne Cyanose. Zunge trocken, belegt. Normaler Herz- und Lungenbefund. Abdomen: Druchschmerz in der Nabelgegend und im rechten Unterbauch , keine Abwehrspannung, kein tastbarer Tumor, Leber und Milz nicht vergrößert. Rechter Rippenrand etwas klopfempfindlich, Nierenlager frei.

Temperatur: axillar 37,0 - rektal 37,6 - Leukozyten 11 800.

Operationsbericht: Appendix retrocoecal liegend, verwachsen. In der Mitte kolbig aufgetrieben und fühlt sich derb an. Spitze ist subakut entzündet. Der Dünndarm ist 10 cm von der Ileocoecalstelle entfernt mit der Bauchwand verwachsen. Ablösung des Dünndarms. Letztes Drittel der Appendix ist mit der Serosa des Dünndarms verwachsen. Serosadefekt wird übernäht.

Histologischer Befund:
Makroskopisch: Ein knapp dattelgroßes offenbar stark aufgerolltes Gewebsstück aus weißlich-rötlich-gelblich gefleckterm Gewebe.

Mikroskopisch: Appendixcarcinoid bei chronischer Appendicitis.
Es sind ausgebreitete Wucherungen vom Charakter eines Appendixcarcinoids nachweisbar mit narbiger Fibrose der Wandung, teils entzündlicher Zellinfiltration der inneren Wandschichten unter dem Bild einer chronischen Appendicitis und Perityphlitis mit Vernarbung.
Die erwähnten Wucherungen bestehen aus lockeren Formationen heller Zellen mit stellenweise feststellbarer Steigerung der Kernpolymorphie. Wesentlich ist, daß die Appendixwandschichten stellenweise weitgehend von diesen Wucherungen durchsetzt sind. Es besteht somit, zumal offenbar Verwachsungen vorlagen, die Möglichkeit, daß Ausläufer der Wucherungen zurückgeblieben sind. Es ist danach eventuell eine Nachresektion und Revision angebracht und eine weitere laufende Kontrolle der Patientin.

Leider war auch diese Patientin - trotz Einschaltung des Hausarztes - nicht zu

einer klinischen Nachuntersuchung zu bewegen. Sie gab telefonisch an, in den 8 Jahren seit der Appendektomie beschwerdefrei gewesen zu sein. nsbesondere Verdauungsstörungen und flushähnliche Erscheinungen habe sie nicht beobachtet.

II. Auswertung und Gegenüberstellung mit der Literatur

a) Häufigkeit

Exakte Angaben über die absolute Häufigkeit der Appendixcarcinoide lassen sich nicht machen, da diese Geschwülste häufig symptomlos bleiben.

Als relative Häufigkeit wird die Zahl der Appendixcarcinoide bezogen auf die Zahl der bioptisch untersuchten Wurmfortsätze angegeben.

Unter den 7 251 Appendektomien, die in der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar von 1957 bis 1966 durchgeführt wurden, fanden wir 14 Appendixcarcinoide. Dem entspricht eine Häufigkeit von

0,19 %.

Folgende Tabelle gibt über die Ergebnisse verschiedener Autoren Aufschluß:

Tabelle 1:

Autor	Anzahl der untersuchten Appendices	Anzahl der Carcinoide	Prozent
Bretscher	4 780	22	0,46
Buchberger und Demmler	15 077	24	0,16
Feyrter	1 600	6	0,37
Mörl	3 521	11	0,28
Ritchie	214 622	362	0,17
Staemmler	34 074	117	0,34
O'Sullivan	(8 750)	28	0,32
Weiss-Hertzog	13 374	26	0,19
Wengen	(4 615)	18	0,39
Wenzl	17 477	38	0,22
eigene Fälle	7 251	14	0,19
zusammen	325 141	666	0,25

Demgegenüber haben Weiss und Hertzog 1951 alle Fälle, die in der Literatur angegeben waren, gesammelt und kamen auf 283 Appendixcarcinoide unter

187 580 Appendektomien, dem entspricht eine Häufigkeit von 0,15 %. Die Autoren empfehlen bei der histologischen Untersuchung einer Appendix die Anlage von Längs- und mehreren Querschnitten, um auch kleinere Carcinoide erfassen zu können.

Möglicherweise hat eine größere Aufmerksamkeit bei der Durchmusterung der chirurgisch entfernten Appendices seit 1951 zu der größeren Häufigkeit von 0,25 % geführt.

Trotz dieser Seltenheit stellen die Carcinoide den größten Anteil der Malignome der Appendix dar, nach den Literaturangaben (Ritchie, 1956) 88 %; im übrigen finden sich Adenocarcinome, Lymphosarkome und maligne Mukocelen.

Angaben über die Häufigkeit des Appendixcarcinoids bezogen auf die Gesamtzahl der Carcinoide des Magen-Darm-Traktes hängen entscheidend davon ab, ob es sich um chirurgische Statistiken, die bioptisches Material berücksichtigen, oder um Statistiken aufgrund von autoptischem Material handelt. Nach Kähler (1967) sind in den ersteren 63,0% der Carcinoide in der Appendix lokalisiert und 13,3 % in Jejunum und Ileum, nach letzteren aber nur 30 % in der Appendix und 59,8 % in Jejunum und Ileum.

b) Alters- und Geschlechtsverteilung

Tabelle 2:

Sexus	Alter							Summe
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	
o	ø	1	2	1	ø	ø	ø	4
o +	ø	2	3	3	3	1	ø	12
Su.	ø	3	5	4	3	1	ø	16

Die Alters- und Geschlechtsverteilung unserer 16 Fälle ist in Tabelle 2 aufgetragen. Als Durchschnittsalter der Patienten bei der Operation und nachfolgenden Diagnosestellung läßt sich das Alter von 30 Jahren errechnen. Der Häufigkeitsgipfel in der 3. und 4. Lebensdekade entspricht den in der Literatur gefundenen Angaben:

Tabelle 3:

Autor	Durchschnittsalter in Jahren
Ariel	25,0
Foreman	33,1
" (nur operative Fälle)	22,1
Grimes and Bell	29,5
Hasegawa	39,1
Kinley and Penner	34,0
McCarthy	25,0
Oberndorfer	40,0
" (nur operative Fälle)	24,0
Raiford	25,0
Wengen	28,0
Wenzl	36,4
eigene Fälle	30,0

Auch hier treten bemerkenswerte Unterschiede auf, je nachdem ob der Autor die operativ entfernten Wurmfortsätze berücksichtigt oder die bei Sektionen gefundenen Appendixcarcinoide. Bei letzteren ergibt sich ein höheres Durchschnittsalter (siehe unter Oberndrofer und unter Foreman, Tab. 3).

Die Häufung des Auftretens von Appendixcarcinoiden in jüngeren Jahren hat aller Wahrscheinlichkeit nach ihre Ursache in den in diesem Lebensabschnitt häufiger durchgeführten Appendektomien, und entspricht nicht einem absoluten Häufigkeitsgipfel. Das zeigt sich auch in dem höheren Durchschnittsalter der Fälle mit autoptisch gefundenem Appendixcarcinoid.

Andererseits nimmt die Häufigkeit des Appendixcarcinoids sicher nicht mit höherem Alter zu, wie dies für echte Carcinome typisch ist.

Appendixcarcinoide werden auch im Kindesalter gefunden. Willox (1964) berichtete über 5 eigene Fälle und 7 in der Literatur erwähnte.

Im Gegensatz zu den Carcinoiden des Dünndarms, die bei Männern häufiger sind als bei Frauen (♂: ♀ = 3,2 : 1, nach Feyrter, 1962), überwiegen bei den

Appendixcarcinoiden die betroffenen Frauen bei weitem.

In unserem Material fanden wir die Geschlechtsverteilung

$$\sigma^{\wedge} : \underset{+}{\varphi} = 12 : 4 \text{ (oder } 75\,\% : 25\,\%)$$

Zum Vergleich die gesammelten Literaturangaben in Prozent ausgedrückt:

Tabelle 4:

Autor	weibliche	:	männliche Fälle
Blümel und Heitz	60	:	40
Bretschger	72	:	28
Buchberger u. Demmer	71	:	29
Kinley and Penner	86	:	14
Oberndorfer	61	:	39
Simon	65	:	35
Wengen	65	:	35
Wenzl	81	:	19
eigene Fälle	75	:	25

Diese Häufung bei Frauen ist sicher mitbedingt dadurch, daß bei gynäkologischen Operationen der Wurmfortsatz oft mitentfernt wird und daß bei Frauen generell die Appendektomie häufiger durchgeführt wird. Nach Kähler (1961) soll jedoch das weibliche Geschlecht auch relativ - bezogen auf die Zahl der Appendektomien - überwiegen. Demnach sind Appendixcarcinoide bei Frauen tatsächlich häufiger.

c) Pathologisch-anatomische Befunde

Als Sitz innerhalb der Appendix scheint das Carcinoid das distale Drittel zu bevorzugen. 50 % unserer Fälle sind dort lokalisiert, 12,5 % sitzen im mittleren und 37,5 % im proximalen Drittel.

Obliteration des Lumens durch das Carcinoid im distalen Drittel fand sich in 5 Fällen; Verlegung im proximalen Abschnitt mit distal erweitertem Lumen und zum Teil eitrigem Inhalt ebenfalls in 5 Fällen. Letzteres kommt in den Beobachtungen anderer Autoren wesentlich seltener vor:

Tabelle 5:

Sitz des Carcinoids in der Appendix

Autor	distales Drittel	mittleres Drittel	proximales Drittel	ganze Appendix
Simon	77 %	14 %	7 %	2 %
Wengen	71,5 %	11 %	5,5 %	11 %
Wenzl	80 %	13,3 %	3,3 %	3,3 %
eigene Fälle	50 %	12,5 %	37,5 %	Ø

Was die Ausdehnung des Carcinoidgewebes innerhalb der Wandschichten der Appendix betrifft, fanden wir etwa in gleichem Maße nur die Submukosa betroffen (viermal), sowie Ausdehnung bis in die Muskularis (viermal) und bis in die Serosa (sechsmal). Infiltration ins Mesenteriolum oder ins perityphlitische Gewebe fand sich in zwei der Fälle.

In der folgenden Tabelle sind zum Vergleich auch die Ergebnisse anderer Autoren angegeben, in einem Fall lagen leider nur Prozentangaben vor.

Tabelle 6:

Die Ausdehnung des Carcinoidgewebes

Autor	Kinley und Penner	Wengen	eigene Fälle
nur in der Submukosa	7	35 %	4
bis in die Muskularis	3	30 %	4
bis in die Serosa	18	35 %	6
bis ins Mesenteriolum	6	Ø	2

Blümel und Heitz (1963) fanden unter 15 Appendixcarcinoiden fünfmal Infiltration ins Mesenteriolum, Buchberger und Demmer (1960) unter 24

Fällen dreimal Infiltration ins Mesenteriolum und einmal Coecumbetall.

Ein Appendixcarcinoid kann - bei proximaler Lokalisation - durch Verlegung des Lumens und Inhaltsstauung zur Ursache von Entzündung und peritonitischer Reizung werden. Es ruft dadurch das Krankheitsbild einer akuten, subakuten oder chronischen Appendicitis hervor. Durch Druck des Carcinoids auf die sensible Serosa können Schmerzen hervorgerufen werden (W e n g e n , 1941).

Andererseits können auch Entzündung und Carcinoid unabhängig voneinander bestehen. Es gibt keine Symptome, die für ein Appendixcarcinoid so charakteristisch sind, daß es möglich wäre, einen solchen Tumor präoperativ zu diagnostizieren.

Über die Zuordnung von klinischen und histologischen Diagnosen bei unseren Fällen gibt folgendes Schema Aufschluß:

Tabelle 7:

Klinische Diagnose	Histologische Diagnose			Summe
	Carcinoid mit akuter Entzündung	Carcinoid mit chron. Entzündung	Carcinoid ohne Entzündung	
Appendicitis acuta	4	2	2	8
Appendicitis subacuta	1	2	ø	3
Appendicitis chronica	ø	2	2	4
keine Appendicitis	ø	ø	1	1
Summe	5	6	5	16

zu Tabelle 7:

Erläuterung der histologischen Diagnoseneinteilung:

Akute Entzündung = eitrig-phlegmonöse E. mit Leukozyteninfiltraten

Chronische Entzündung = Lymphozyteninfiltrate, Vernarbungen, Bindegewebsvermehrungen

Ohne Entzündung = Leichter entzündlicher Reizzustand mit Lymphfollikelhyperplasie oder Fehlen jeglicher Entzündungszeichen

Über die Häufigkeit der verschiedenen histologischen Nebenbefunde und klinischen Diagnosen bei Appendixcarcinoiden in der Literatur geben folgende vergleichende Tabellen Aufschluß:

Tabelle 8:

Histologischer Nebenbefund bei Appendixcarcinoiden
(die Prozentzahlen wurden zum besseren Vergleich teilweise aus den von den Autoren angegebenen absoluten Zahlen errechnet)

Autor	mit akuter Entzündung	mit chron. Entzündung	ohne Entzündung
Bretschger	15% (6x)	52% (20x)	33% (13x)
Buchberger und Demmer	17% (4x)	67% (16x)	16% (4x)
Moore	30%	60%	10%
Wengen	55%	33%	11%
eigene Fälle	31% (5x)	38% (6x)	31% (5x)

Einige Autoren geben nur die klinischen präoperativen oder intraoperativen Diagnosen an:

Tabelle 9:

Autor	Appendicitis			Tumor	keine Entzündung
	acuta	subacuta	chron.		
Blümel u. Heitz	3	Ø	6	1	Ø
Bretschger	15	4	17	2	Ø
Kinley u. Penner	13	Ø	Ø	Ø	21
Mörl	3	Ø	7	Ø	1
eigene Fälle	8	3	4	Ø	1

Aus diesen Angaben wird ersichtlich, daß ein Appendixcarcinoid etwa mit gleicher Häufigkeit das Bild einer akuten oder einer chronischen Appendicitis hervorrufen oder symptomlos bleiben kann.

Diese Feststellung leitet über zum folgenden Kapitel:

d) Symptomatik und begleitende Krankheitserscheinungen

Daß ein Appendixcarcinoid metastasieren kann, ist seit den ersten Beobachtungen von Gübitz (1923) und von Hasegawa (1923) gut bekannt und seither durch zahlreiche Berichte bestätigt worden. D'Inganni (1946) beschrieb von 29 Fällen drei mit Metastasen.

Beim Appendixcarcinoid wird Metastasierung sehr viel seltener gefunden als z.B bei Dünndarmcarcinoiden, da die Appendixcarcinoide meist entfernt werden, wenn sie noch klein und lokalisiert sind - ein Dünndarmcarcinoid dieser Größe würde noch lange keine Symptome machen - und daher nicht die Möglichkeit haben, Metastasen zu setzen.

Es hat sich eingebürgert, Carcinoide, die metastasieren, als maligne Carcinoide zu bezeichnen. Dies erscheint gerechtfertigt in Bezug auf ihren klinisch bösartigen Verlauf mitAusbildung eines endokrinen Carcinoidsyndroms, nicht aber im pathologisch-anatomischen Sinn. Denn den metastasierenden Carcinoiden fehlen die anderen Kriterien für malignes Wachstum wie Destruktion - (Carcinoide wachsen wohl infiltrierend aber nicht destruierend) - und Zellatypie - (die Primärtu-

moren wie ihre Metastasen bestehen aus hochdifferenzierten Zellen und zeigen kein beschleunigtes Wachstum bzw. Mitosenreichtum).

Zwar wurden u.a. von Hasegawa (1923) histologische Bilder beschrieben, die sich als maligne Entartung von Carcinoidzellen auffassen lassen. Dockerty and Ashburn (1943) hielten alle Carcinoide für maligne und wollten sie als Adenocarcinome Stufe I bezeichnen. Diese Beobachtung konnte von der Mehrzahl der Autoren jedoch nicht bestätigt werden; sodaß nach allgemeiner Auffassung heute die Unterteilung der Carcinoide in gutartige und bösartige allein durch das Kriterium der Metastasierung geschehen kann. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich nicht um zwei verschiedene Arten von Carcinoiden handelt, sondern eher um zwei Stadien eines langsamen Verlaufes. Denn grundsätzlich kann jedes Carcinoid Metastasen setzen.

Nur ein metastasierendes, sog. "malignes", Appendixcarcinoid kann durch die vermehrte Serotoninproduktion Symptome aus dem Kreis des Carcinoidsyndroms machen und durch erhöhte 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Harn präoperativ diagnostiziert werden.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, auch dem benignen lokalisierten Appendixcarcinoid ein besonderes Krankheitsbild zuzuordnen:

Masson beschrieb 1924 die "appendicite neurogène", die histologisch durch eine Hyperplasie des submukösen Nervenplexus mit Ausknospen gelber Zellen ins hyperplasierte Nervengewebe und schließlich Einengung des Lumens und Obliteration unter Entwicklung eines zentralen Neuroms, gekennzeichnet ist.

Funktionell soll eine Störung des Zusammenspiels des Gelbe-Zellen-Organs und des submukösen Nervenplexus vorliegen, die sich klinisch in vegetativ-dystonen Symptomen wie Herzklopfen, Hitzewallungen, Schlafstörungen zusammen mit appendicitischen Reizungen bemerkbar macht.

Nach Feyrter (1942) ist "die appendicite neurogène der Boden, auf dem sich fakultativ ein Carcinoid entwickelt". Er faßte sie auf als örtliche Erscheinungsform, als "die Akme einer über größere Darmabschnitte ausgedehnten nervös-endokrinen Erkrankung".

Dieses Krankheitsbild der "endokrin-nervösen Enteropathie" haben Bohn und Feyrter 1940 und 1942 definiert und - gestützt auf zwei sezierte Fälle - be-

schrieben. Es soll mit der Porges'schen chronischen Enteritis identisch sein. Die Existenz einer solchen chronischen Enteritis aufgrund eines lokalisierten enteralen Carcinoids wurde von klinischer Seite (Lauda, 1962, u.a.) immer wieder angezweifelt.

Zur Untermauerung der Theorie hat Haider (1956) auf Veranlassung Feyrters in Wien sehr gründlich und gezielt nachträgliche katamnestische Erhebungen bei den Angehörigen von Verstorbenen mit benignem enteralem Carcinoid (zum Teil 20 Jahre nach deren Tod) gemacht.

Zu den Symptomen der Enteropathie, nach denen er forschte, gehören vor allem funktionelle Störungen der Darmmotilität, beschleunigte Passage, chronische Durchfälle, Rumoren im Leib, Völlegefühl, kolikartige Leibschmerzen, Brechreiz, Appetitlosikeit; außerdem Zeichen von vegetativen Regulationsstörungen wie Gefäßkrisen mit Hitzewallungen, Schwindelgefühl, Blutdrucklabilität, Herzklopfen, Hypoglykämie. Zugeordnet werden dem Krankheitsbild weiter Neigung zu allergischen Reaktionen, Gallen- und Leberleiden.

Das Krankheitsbild der "endokrin-nervösen Enteropathie" beim benignen Carcinoid läßt sich als "petit mal" dem "grand mal", dem Carcinoidsyndrom, beim metastasierenden Carcinoid gegenüberstellen.

Haider (1956) fand bei seiner gezielten Befragung Darmmotilitätsstörungen in 85 % der Fälle (Obstipation in 30 %, Diarrhoe in 50 %) und allergische Belastungen in 55 % der Fälle. Damit ist jedoch (nach Lauda, 1962) "der Beweis einer inkretorisch durch das benigne Carcinoid hervorgerufenen Enteritits noch nicht erbracht".

Blümel und Heitz (1963) haben bei 10 ihrer 15 Patienten mit benignem Appendixcarcinoid anamnestische Angaben über Diarrhoe, Obstipation, Meteorismus oder kolikartige Leibschmerzen gefunden. Bei klinischen Nachuntersuchungen hatten 7 Patienten enteropathische Beschwerden und Stuhlauswertungsstörungen. Allergische Manifestationen konnten nicht nachgewiesen werden. Ein erhöhtes Histaminbindungsvermögen des Serums, das für allergische Diathese typisch ist, fand sich in 10 der Fälle. Die 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung, die bei 9 der nachuntersuchten Patienten durchgeführt werden konnte, war im Normbereich.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß enteropathische Beschwerden in der

Anamnese bei Appendicitis zum Verdacht auf das Vorliegen eines Carcinoids Anlaß geben.

Buchberger und Demmer (1960), die von ihren 24 an Appendixcarcinoid operierten Fällen 19 nachuntersuchen konnten, fanden in 10 der Anamnesen vor der Operation kolik- oder krampfartige Schmerzen. (Im allgemeinen sind für Appendicitis kontinuierliche Schmerzen typisch!) 10 von den 19 nachuntersuchten Patienten gaben leichte Darmbeschwerden an, die sich in 6 Fällen postoperativ gebessert hätten.

Von 4 Patienten wurden flushartige Phänomene beschrieben, die durch die Operation nicht verändert worden seien.

Zur Symptomatik unserer 16 Appendixcarcinoidfälle vor der Operation seien die Symptome in ihrer Häufigkeit einzeln aufgeführt:

1. Symptome der Appendicitis

Abdominelle Schmerzen	
seit 1 - 8 Tagen	8 mal
seit einem Jahr	5 mal
seit mehr als einem Jahr	1 mal
Druckschmerz am Mc Burney	13 mal
Loßlaßschmerz	9 mal
Abwehrspannung	8 mal
Übelkeit	10 mal
Erbrechen	6 mal
Temperatur über 37,5 rektal	12 mal

2. Symptome der Enteropathie

Diarrhoe	1 mal
Obstipation	4 mal
Meteorismus	2 mal
Kolikartige Schmerzen	4 mal
Tastbare Resistenz	Ø
Gewichtsverlust	Ø

Angaben über Gefäßkrisen oder allergische Manifestationen finden sich in den Krankengeschichten nicht.

Zusammenfassend läßt sich über die Symptomatik bei einem Patienten mit Appendixcarcinoid folgendes sagen:

1. Die Beschwerden, die zu Aufnahme und Operation geführt haben, entsprechen den bekannten Symptomen der Appendicitis.

2. Bei genauerer Erhebung der längeren Vorgeschichte lassen sich einige Symptome aus dem enteropathischen Formenkreis erfragen. Bei diesbezüglichen Angaben in der Literatur sind die Symptome, nach denen gefragt wurde, weit verbreitet und unspezifisch. Außerdem fehlen vergleichende Untersuchungen an einer nicht carcinoidbelasteten Patientengruppe.

3. Bei unseren Patienten wurde bei der routinemäßigen Erhebung der Anamnese bei der Aufnahme zur Appendektomie keine Häufung von enteropathischen Beschwerden gefunden.

Aus allen diesen Gründen erscheint uns die Abgrenzung eines speziell dem benignen enteralen Carcinoid zugeordneten Krankheitsbildes auf klinischer Ebene schwierig und die bisher gemachten Versuche nicht überzeugend.

Deshalb ist es naheliegend, Nachuntersuchungen mit gezielter Befragung durchzuführen.

C. BERICHT ÜBER NACHUNTERSUCHUNGEN

12 unserer 16 Patienten mit operiertem Appendixcarcinoid konnten in der Zeit von Februar bis Mai 1967 klinisch nachuntersucht werden.

Dabei sollten vor allem Rezidive ausgeschlossen werden. Röntgenologische Darmuntersuchungen mittels Kontrasteinlauf bei 10 Patienten ergaben in 8 Fällen keinen Anhalt für einen infiltrativen oder stenosierenden Prozeß am Darm. In 2 Fällen (Fall 4 und 6) konnte ein pathologischer Befund nicht sicher ausgeschlossen werden, sodaß weitere Kontrolluntersuchungen angezeigt sind.

Die Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäuremenge, die während 24 Stunden im Urin ausgeschieden wird, wurde nach der Methode von U d e n f r i e n d et al. (1956) durchgeführt. Bei allen 10 Patienten war sie unter 10 mg/ 24 Std. Dieser Wert schließt das Vorliegen eines metastasierenden Carcinoids aus.

Bei den klinischen Nachuntersuchungen wurde auf die Symptome eines eventuellen lokalen Rezidivs, auf die Symptome eines Carcinoidsyndroms sowie auf die Symptome der "endokrin-nervösen Enteropathie" besonderes Augenmerk gerichtet.

Im Folgenden werden die einzelnen Symptome in der absoluten Häufigkeit ihres Auftretens aufgeführt:

Spontanschmerz im rechten Unterbauch	3 mal
Druckschmerz im rechten Unterbauch	6 mal
Tastbare Resistenz im rechten Unterbauch	1 mal
Anfallsweise Übelkeit	1 mal
Magenkrämpfe	1 mal
Herzbeschwerden	2 mal
Belastungsdyspnoe	3 mal
Oedeme	1 mal
Hypotone Kreislaufregulationsstörungen	5 mal
Schweißausbrüche	2 mal
Hypertonie	2 mal
Flushartige Erscheinungen	7 mal
Hyperämie der Lippen	1 mal
Teleangiektasien im Gesicht	2 mal
Gehäuft Diarrhoen	2 mal
Chronische Obstipation	1 mal

Lebervergrößerung	ø
Gallensteinleiden	3 mal
Klopfschmerz über einem Nierenlager	2 mal
Diffuse Struma	4 mal
Gehäuft Neuritiden	1 mal
BKS-Beschleunigung	3 mal
Gewichtabnahme	ø
Allergische Manifestationen	ø

Außerdem fiel auf, daß 5 der nachuntersuchten Patienten eine rötliche und 4 eine rotblonde Haarfarbe - verbunden mit empfindlicher pigmentarmer Haut - aufwiesen.

Diskussion:

Daß von 7 Patienten flushartige Erscheinungen angegeben wurden, ist zweifellos auf die gezielte Befragung zurückzuführen. Es handelt sich dabei um eine anfallsweise Gesichtsrötung mit oder ohne Hitzegefühl, die eine Patientin spontan mit den Worten beschrieb: "Es ist ein Gefühl, wie wenn alles Blut in den Kopf geht." Eine Ausdehnung auf Hals oder Oberkörper wird von keinem Patienten angegeben.

Daß es sich hierbei um einen echten serotonin-bedingten Flush handelt, ist aus folgenden Gründen unwahrscheinlich:

a) Eine erhöhte Serotoninproduktion müßte eine erhöhte Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin zur Folge haben, die in keinem der Fälle nachgewiesen wurde.

b) Dauernde Hautveränderungen wie Cyanose oder andere Hinweise auf ein Carcinoidsyndrom sind nicht gegeben.

Die angegebenen Gesichtsrötungen sind vielmehr als Gefäßkrisen aufzufassen, wie sie nach Feyrter (1942) bei der endokrin-nervösen Enteropathie vorkommen.

Der von 6 Patienten angegebene Druckschmerz im rechten Unterbauch war bei fast allen auf den Bereich der Appendektomienarbe beschränkt und ist von dort

her erklärlich.

Wenn auch in verschiedenen Fällen einzelne einschlägige Symptome nachweisbar waren, ist uns weder ein Carcinoidsyndrom noch das klinische Bild einer endokrin-nervösen Enteropathie vor Augen gekommen.

In der Literatur wird bisher über Nachuntersuchungen von Patienten mit operiertem Appendixcarcinoid in 102 Fällen berichtet - von folgenden Autoren:

Blümel und Heitz	13 Fälle
Buchberger und Demmer	19 Fälle
Braasch und Vansant	5 Fälle
Bretschger	33 Fälle
Kleinhans	6 Fälle
O'Sullivan	26 Fälle

In keinem dieser Fälle fand sich ein Anhalt für ein Rezidiv oder für Metastasen.

Therapie, Verlauf und Prognose

Bezüglich der Therapie läßt sich aus dem Ergebnis der mehr als hundert Nachuntersuchungen der Schluß ziehen, daß im Falle des lokalisierten nicht metastasierenden Appendixcarcinoids die übliche Appendektomie unter Mitentfernung des Mesenteriolums die ausreichende Behandlungsmethode darstellt.

Ein bei der routinemäßigen histologischen Untersuchung festgestelltes Appendixcarcinoid stellt keine Indikation für einen weiteren Eingriff dar.

Nur bei Übergreifen des Carcinoids auf die Coecalwand oder bei deutlichen Metastasen im Mesenteriolum wird eine Ileocoecalresektion für notwendig erachtet.

Die früher durchgeführte Hemicolektomie bei Carcinoiden an der Appendixbasis (Pesic, 1955) wird heute von den meisten Autoren abgelehnt.

Andererseits muß jedes diagnostizierte Carcinoid chirurgisch radikal entfernt werden, da seine Zellen nur wenig empfindlich gegenüber Strahlen und Cytostatica sind.

Die Behandlung des Carcinoidsyndroms ist zum Teil chirurgisch, z.B. die Entfernung eines Dünndarmabschnittes, der Tumorknoten trägt, und eines Teiles der Metastasenleber (Wilson, 1955). Denn eine Verminderung des serotoninproduzierenden Gewebes führt zu einer Besserung der klinischen Symptome. Eine Heilung durch radikale Entfernung von Tumor und Metastasen ist eine Seltenheit. Operative Manipulationen an Carcinoiden sind jedoch mit einem hohen Risiko belastet, da sie zu plötzlichen Serotoninausschüttungen mit Flushanfall und Bronchospasmus unter der Operation führen können.

Von einigen Autoren wird Röntgennachbestrahlung vorgeschlagen (Federlin, 1962).

Zahlreiche Versuche mit serotonin-antagonistisch wirkenden Medikamenten wurden gemacht (nach Blumberg, 1962):

Deseril ® (Dubach und Gsell, 1962) soll die Durchfälle hemmen, Aldomet ®, ein Decarboxylasehemmer, die Flushanfälle beseitigen, ebenso wie Ro-5-1025, ein Hydrazin-Derivat, das nur in Kombination mit Deseril verwendet werden soll.

Unter dieser Behandlung zeigte sich keine Änderung der erhöhten 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung. Von den Autoren wird deshalb die Theorie, daß das Serotonin für die gesamte Symptomatologie des Carcinoidsyndroms verantwortlich sei, in Frage gestellt.

Unter Anwendung anderer Serotoninantagonisten, z.B. von BOL 148, ließ sich keine Besserung der Durchfälle oder Flush-Anfälle beobachten.

Ebenso führt tryptophanfreie Diät zu einer Normalisierung der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung, nicht aber zu einer Beeinflussung der klinischen Symptome.

Therapeutische Versuche mit Radiosilber (Polachek, 1960) und Vincaleukoblastine waren erfolglos.

Unter Anwendung von hohen Dosen 6-Methyl-Prednisolon sistierten die Flush-Anfälle völlig, jedoch nur für die Dauer der Therapie (Ureles et al., 1962).

Der Verlauf der endokrin nicht aktiven Carcinoide des Magen-Darm-Traktes

zieht sich über viele Jahre hin. Beim Carcinoidsyndrom wird die Prognose durch den Hyperserotonismus bestimmt, die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich zwei bis vier Jahre. Moertel und Mitarbeiter (1961) haben die Lebensgeschichte von 205 Patienten mit Dünndarmcarcinoiden beschrieben, die wegen zeitweiliger Verlegung der Dünndarmpassage operiert wurden. Die Überlebensdauer nach der Operation betrug auch bei Metastasierung im Durchschnitt 8,1 Jahre.

Es sind aber auch Verläufe beschrieben worden, die auf einen Wachstumsstillstand oder sogar auf Rückbildung von Carcinoiden mit und ohne Metastasen schließen lassen (u.a. von Waldenström, 1961).

D. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

A. Einleitend wird ein Überblick gegeben über die Geschichte der Lehre vom Carcinoid:
von seiner Entdeckung durch die pathologischen Anatomen über die schrittweise Aufklärung seiner Histogenese und seiner Funktion bis zur Erkennung des Carcinoidsyndroms als ein Krankheitsbild, das von einem endokrin wirksamen Tumor (dem Phäochromozytom oder Inselzelladenom vergleichbar) hervorgerufen wird.

Im Verlauf dieser Ausführungen wird grundlegend auf die pathologische Anatomie und Histologie der Carcinoide sowie auf die Pharmakologie des Serotonins eingegangen.

B. Zur Klinik des Appendixcarcinoids wird über 16 Fälle berichtet, die in den Jahren 1957 bis 1966 im Krankenhaus rechts der Isar operiert wurden.

Die Diagnosen sind ausnahmslos erst bei der routinemäßigen histologischen Untersuchung der entfernten Wurmfortsätze gestellt worden.

Die beschriebenen 16 Fälle werden 652 aus der Literatur gesammelten Fällen gegenübergestellt unter folgenden Gesichtspunkten:
Häufigkeit des Auftretens, Alters- und Geschlechtsverteilung, pathologisch-anatomische Befunde, sowie Symptomatik und begleitende Krankheitserscheinungen.

Die Häufigkeit der Carcinoide bezogen auf die Anzahl der untersuchten Wurmfortsätze wird in der Literatur mit 0,25 % angegeben. Wir errechneten aus unserem Material 0,19 %. Ein Häufigkeitsgipfel liegt in der dritten und vierten Lebensdekade; und - im Gegensatz zu den Carcinoiden anderer Lokalisation - überwiegt beim Appendixcarcinoid die Zahl der betroffenen Frauen bei weitem. Mögliche Ursachen hierfür werden diskutiert.

Als bevorzugten Sitz des Carcinoids in der Appendix haben wir in Übereinstimmung mit den Literaturangaben das distale Drittel ermitteln können.

Bei der Diskussion der Frage, ob Carcinoide gutartig oder bösartig seien, wird die heute allgemein anerkannte Auffassung erläutert, daß es nicht zwei histologisch verschiedene Carcinoidformen - eine gutartige und eine bösartige - gibt. Vielmehr handelt es sich um zwei Stadien eines langsamen Verlaufs; ein

Carcinoid wird dann als maligne bezeichnet, wenn es Metastasen gesetzt hat.

Dem gutartigen enteralen Carcinoid wurden besondere Krankheitsbilder zugeordnet, die "appendicite neurogène" von Masson und die "endokrin-nervöse Enteropathie" von Bohn und Feyrter. Beide werden auch im Spiegel der Literatur besprochen.

C. In einem weiteren Hauptteil wird über klinische Nachuntersuchungen berichtet, die wir an 12 der 16 Patienten im Zeitraum von Februar bis Mai 1967 durchgeführt haben.

Dabei wurde auf Anregung Feyrters besonderer Wert darauf gelegt, das von ihm beschriebene Krankheitsbild abzugrenzen. Diese Abgrenzung ist trotz der Feststellung einzelner dazugehöriger Symptome wie Blutdruckregulationsstörungen, Hitzewallungen, vereinzelt Durchfällen, nicht überzeugend gelungen.

An dieser Stelle werden einige Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung diskutiert, die versuchen, das von Feyrter abgegrenzte Krankheitsbild klinisch-anamnestisch zu erfassen. Dadie Symptome, nach denen gezielt gefragt wurde, weit verbreitet und relativ unspezifisch sind, lassen die Ergebnisse der betreffenden Autoren berechtigte Einwände zu.

Bei 10 der nachuntersuchten Patienten konnte während des stationären Aufenthaltes die Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin sowie eine röntgenologische Darmuntersuchung mittels Kontrasteinlauf durchgeführt werden.

Bei diesen Untersuchungen ergab sich kein Anhalt für das Vorliegen eines Carcinoidrezidivs oder von Carcinoidmetastasen.

In der Literatur wird von mehreren Autoren über insgesamt 102 entsprechende Nachuntersuchungen berichtet, die ausnahmslos zu dem gleichen Ergebnis führten.

Das erlaubt, folgenden Schluß zu ziehen:

Beim lokalisierten nicht metastasierenden Appendixcarcinoid ist die Operations-

methode der Wahl die Appendektomie unter Mitentfernung des Mesenteriolums. Ein postoperativ diagnostiziertes Appendixcarcinoid stellt keine Indikation für einen weiteren Eingriff dar, wenn das Tumorgewebe nicht bis zur Resektionsstelle reicht und keine deutlichen Metastasen im Mesenteriolum nachweisbar sind. In letzterem Fall sind Kontrolluntersuchungen und gegebenenfalls Ileocoecalresektion notwendig.

Abschließend wird kurz über die Therapiemöglichkeiten und -versuche beim metastasierenden endokrin aktiven und nicht aktiven Carcinoid und über seine Prognose berichtet.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Ariel, I.M.: Argentaffin (carcinoid) tumors of the small intestine. Arch. Path. 27, 25 (1959)

2) Aschoff, L.: Über die sogenannten Appendixcarcinome. Münch. med. Wschr. 57, 1914 (1910)

3) Blümel, G. und N. Heitz: Benigne Appendixcarcinoide und Carcinoidsyndrom. Wien. klin. Wschr. 75, 92 (1963)

4) Blumberg, A., U.C. Dubach, W. Kreis und H.R. Müller: Klinische und biochemische Untersuchungen beim Carcinoidsyndrom. Dtsch. med. Wschr. 87, 921 (1962)

5) Bock, K.D., H. Dengler, H.M. Kuhn und K. Matthes: Die Wirkung von 5-Hydroxytryptamin auf Blutdruck, Haut- und Muskeldurchblutung des Menschen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 230, 25[illegible] (1957)

6) Bohn, H. und F. Feyrter: a) Über die endokrin-nervöse Enteropathie (sog. chronische Enteritis). Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 52, 454, 458 (1940)
b) Zur Klinik und Pharmakologie der Darmcarcinoide. Klin. Wschr. 21, 757 (1942)

7) Braasch, J.W. and J.H. Vansant: Carcinoma of the appendix (Symposium). Surg. Clin. N. Amer. 39, 753 (1959)

8) Bretschger, E.: Klinik und Prognose der Appendix- und Dünndarmcarcinoide. Dtsch. Z. Chir. 249, 297 (1938)

9) Buchberger, R. und W. Demmer: Das Carcinoid des Wurmfortsatzes. Arch. klin. Chir. 296, 138 (1960)

10) Cassidy, M. A.:
a) Abdominal carcinomatosis with probable adrenal involvement. Proc. roy. Soc. Med. 24, 139 (1931)
b) Post-mortem Findings in case shown on october, 10, 1930, as one of abdominal carcinomatosis with probable adrenal involvement. Proc. roy. Soc. Med. 24, 920 (1931)

11) Ciaccio, C.: Sopra speciali cellule granulose della mucosa intestinale. Arch. ital. Anat. Embryol. 6, 482 (1907)

12) Danisch, F.: Zur Histogenese der sogenannten Appendixcarcinoide. Beitr. path. Anat. 72, 687 (1924)

13) Dockerty, M.B. and F.S. Ashburn: Carcinoid tumors (socalled) of the ileum. Arch. Surg. 47, 221 (1943)

14) Eder, M.: Die Fibrosierung bei Carcinoid. Med. Klin. 45, 2057 (1959)

15) Engel, D.: Sind die Carcinoide Progonoblastome? Virchows Arch. path. Anat. 244, 38 (1923)

16) Erös, G. Eine neue Darstellungsmethode der sogenannten "gelben" argentaffinen Zellen des Magendarmtrakts. Zbl. allg. Path. path. Anat. 54, 385 (1932)

17) Erspamer, V.: Pharmakologische Studien über Enteramin. I. Mitt., II. Mitt., III. Mitt. - Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 196, 343 - 366 - 391 (1940)

18) Erspamer, V. and B. Asero: Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system as 5-hydroxytryptamine. Nature (Lond.) 169, 800 (1952)

19) Fanchamps, A., W. Doepfner, H. Weidmann u. A. Cerletti: Pharmakologische Charakterisierung von Deseril, einem Serotonin-Antagonisten. Schweiz. med. Wschr. 90, 1040 (1960)

20) Federlin, K., F. Wosegien, H. Ditschuneit und E. Kirberger: Verlaufsbeobachtungen bei Carcinoid-Kranken. 68. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (1962)

21) Feyrter, F.:
a) Zur Frage der Karzinoide. Verh. dtsch. Ges. Path. 26, 286 (1931)
b) Carcinoid und Carcinom. Ergebn. allg. Path. path. Anat. 29, 305 (1934)
c) Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Krebsarzt 13, 169 (1958)
d) Über die zahlenmäßige Häufigkeit pathischer Organbefunde beim benignen enteralen Karzinoid. Med. Welt 1962, I. 912

22) Feyrter, F. und K. Unna: Über den Nachweis eines blutdrucksteigernden Stoffes im Carcinoid. Virchows Arch. path. Anat. 298, 187 (1937)

23) Foreman, R.C.: Carcinoid tumors: a report of 38 cases Ann. Surg. 136, 838 (1952)

24) Gebauer, A., K. Rümelin und H. Becker: Malignes Dünndarmcarcinoid. Dtsch. med. Wschr. 83, 620 (1958)

25) Gosset, A. et P. Masson: Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse méd. 25, 237 (1914)

26) Grimes, O.F. and H.G. Bell: Carcinoid tumors of the intestine. Surg. Gynec. Obstet. 88, 317 (1949)

27) Gübitz, W.: Ein Fall von malignem Karzinoid des Wurmfortsatzes. Virchows Arch. path. Anat. 242, 265 (1923)

28) Haider, L.: Zur Klinik und pathologischen Anatomie des benignen Darmcarcinoids. Wien. klin. Wschr. 68, 536 (1956)

29) Hamlin, K.E. and F.E. Fisher: The synthesis of 5-hydroxytryptamine. J. Amer. chem. Soc. 73, 500, (1951)

30) Hasegawa, T.: Über Carcinoide des Wurmfortsatzes und des Dünndarms. Virchows Arch. path. Anat. 244, 8 (1923)

31) Hedinger, Chr. und R. Gloor: Metastasierende Dünndarmkarzinoide, Tricuspidalklappenveränderungen und Pulmonalstenose, ein neues Syndrom. Schweiz. med. Wschr. 84, 942 (1954)

32) Heilmeyer, L.: Das metastasierende Darmcarcinoid. Med. Klin. 53, 606 (1958)

33) Isler, P. und Chr. Hedinger: Metastasierendes Dünndarmcarcinoid mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalstenose - ein eigenartiger Symptomenkomplex? Schweiz. med. Wschr. 83, 4 (1953)

34) Jüngst, G.: Zur Frühdiagnose und Operationsprognose beim Carcinoid. Münch. med. Wschr. 105, 2569 (1963)

35) Kähler, H.J. und L. Heilmeyer: Klinik und Pathophysiologie des Karzinoids und Karzinoidsyndroms unter besonderer Berücksichtigung der Pharmakologie des 5-Hydroxytryptamins. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., N.F. 16 292 (1961)

36) Kähler, H.J.: Das Karzinoid. Exp. Med. Path. Klin. Band 19 (1967)

37) Krompecher, E.: Über die Basalzellentumoren der Zylinderepithelschleimhäute mit besonderer Berücksichtigung der "Karzinoide" des Darms. Zieglers Beitr. path. Anat. 65, 97 (1919)

38) Kultschitzky, N.: Zur Frage über den Bau des Darmkanals. Arch. mikr. Anat. 49, 7 (1897)

39) Langhans, T.H.: Über einen Drüsenpolyp im Ileum. Virchows Arch. path. Anat. 38, 559 (1867)

40) Lauda, E.: Unstimmigkeiten in Klinik und Pathologie der chronischen Enteritis. Dtsch. med. Wschr. 87, 848 (1962)

41) Lembeck, F.: a) 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumour. Nature (Lond.) 172, 910 (1953)
b) Der gegenwärtige Stand der Karzinoidforschung. Pharmakologisches Referat. Krebsarzt 13, 196 (1958)

42) Lubarsch, O.: Über den primären Krebs des Ileums nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. Virchows Arch. path. Anat. 11, 280 (1888)

43) MacDonald, R.A.: A study of 356 carcinoids of the gastrointestinaltract; report of four new cases of the carcinoid syndrome. Amer. J. Med. 21, 867 (1956)

44) Masson, P.: Appendicite neurogene et carcinoides. Ann. anat. path. 1, 3 (1924)

45) Miller, E.R. and W.W. Herrmann: Argentaffin tumors of the small bowell; Roentgen sign of malignant change. Radiology 39, 214 (1942)

46) Millman, S.: Tricuspidstenosis and pulmonary stenosis complicating carcinoid of the intestine with metastases of the liver. Amer. Heart, J. 25, 391 (1943)

47) Mörl: Über die Carcinoide des Wurmfortsatzes und des Dünndarmes. Brun's Beitr. z. path. Anat. 153, 71 (1931)

48) Moertel, Ch. G., W. G. Sauer, M. B. Dockerty and A. H. Baggerstoss: Life history of the carcinoidtumor of the small intestine. Cancer (Philad.) 14, 901 (1961)

49) Oberndorfer, S.: a) Über die "kleinen Dünndarmcarcinoide". Verh. dtsch. path. Ges. 11, 113 (1907)
b) Karzinoide. In Henke, F. und O. Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. III. Teil, S. 814. Berlin: Springer 1929

50) O'Sullivan, W. D. and J. Bowe: Carcinoids of appendix and gastrointestinal tract. A. M. A. Arch. Surg. 68 II, 153 (1954)

51) Pesic, R.: Carcinoid apendiksa. Srpski Arkh. tselok Lek. 83, 1121 (1955)

52) Polachek, A. A., C. B. Cope, R. F. Williard and Th. Enns: Metabolism of radioactive silver in a patient with carcinoid. J. Lab. clin. Med. 56, 499 (1960)

53) Raiford, T. S.: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract (so-called argentaffine tumors) Amer. J. Cancer 18, 803 (1933)

54) Rand, M. and G. Reid: Source of "serotonin" in serum. Nature (Lond.) 168, 385 (1951)

55) Ransom, W.B.: A case of primary carcinoma of the ileum. Lancet 1890 II, 1020

56) Rapport, M.M.: Serum vasoconstrictor (serotonin). J. biol. chem. 180, 961 (1949)

57) Rapport M.M., A.A. Green, and I.H. Page: Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. J. biol. chem. 174, 735 (1948)

58) Ratzenhofer, M.: Karzinoid und Hydroxytryptamin Krebsarzt 11, 257 (1956)

59) Ratzenhofer, M.: Der gegenwärtige Stand der Karzinoidforschung: pathologisch-anatomisches Referat. Krebsarzt 13, 180 (1958)

60) Reitz, C.B.: Carcinoids, malignant carcinoids and carcinoma of ver miform appendix, Hahnemann Monthly 81, 230 (1945)

61) Ritchie, A.C.: Carcinoid tumors. Amer. J. Med. Sci. 232, 311 (1956)

62) Saltykow, S.: Über die Genese der "karzinoiden Tumoren" sowie der "Adenomyome" des Darmes. Beitr. path. Anat. 54, 559 (1912)

63) Schmidt. J.E.: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanals. Arch. mikr. Anat. 66, 12 (1905)

64) Schmidt, M B.: Über multiple kleine Dünndarmkarzinome. Münch. med. Wschr. 58, 2250 (1911)

65) Scholte, A. J.: Ein Fall von Angioma teleektaticum cutis mit chronischer Endokarditis und malignem Dünndarmkarzinoid. Beitr. path. Anat. 86, 440 (1931)

66) Schumacher, A. und H. Schulz: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an einem metastasierenden Dünndarmcarcinoid mit Serotoninbestimmungen an Tumorzellfraktionen. Klin. Wschr. 41, 1188 (1963)

67) Simon, W. V.: Das Karzinom und das Karzinoid der Appendix. Ergebn. Chir. Orthop. 9, 291 (1916)

68) Sjoerdsma, A., H. Weissbach, and S. Udenfriend: Simple test for diagnosis of metastatic carcinoid (argentaffinoma). J. Amer. med. Ass. 159, 397 (1955)

69) Thorson, A., G. Biörck, G. Biökmann and J. Waldenström: Malignant carcinoid of the small intestine with metastases of the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, broncho-constriction and an ununsual type of cyanosis. Amer. Heart J. 47, 795 (1954)

70) Udenfriend, S., E. Titus, H. Weissbach, and R. E. Peterson: Biogenesis and metabolism of 5-hydroxyindol compounds. J. biol. chem. 219, 335 (1956)

71) Waldenström, J.: Carcinoidose. Gastroenterologia (Basel) 95, 209 (1961)

72) Weiss, G.N. and Hertzog, A.J.: Carcinoid tumors of the appendix: Review of 26 cases. Surgery 30, 657 (1951)

73) Wengen, H.C.A.: Beitrag zur Kenntnis der Appendixcarzinoide. Klin. Wschr. 20, 316 (1941)

74) Wenzl, H.: Appendixcarcinoide, Inaugural-Dissertation Tübingen (1961)

75) Willox, S.W.: Carcinoid tumors of the appendix in childhood. Brit. J. Surg. 51, 110 (1964)

76) Wooley, D.W. and E.N. Shaw: Antiserotonins in hypertension and the antimetabolite approach to chemotherapy. Science, 124, 34 (1957)

L e b e n s l a u f

Am 9. Sept. 1942 wurde ich in Wiesbaden als erstes Kind des Landesrats Kurt Müller und seiner Frau Gertrud, geb. Schild geboren.

Ab Frühjahr 1949 besuchte ich die Volksschule in Idstein im Taunus. Nachdem ich im März 1961 am Aufbaugymnasium Idstein die Reifeprüfung abgelegt hatte, begann ich mit dem Studium der Medizin in Frankfurt am Main. Nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im März 1962 ging ich an die Universität Marburg und legte dort im August 1963 die ärztliche Vorprüfung ab (mit der Note "sehr gut"). Das klinische Studium in München schloß ich im Dezember 1966 mit dem Staatsexamen ab (mit der Note "sehr gut"). Im Sommer 1965 arbeitete ich zwei Monate als Austauschfamulantin in Montpellier.

Die Tätigkeit als Medizinalassistentin begann ich im Februar 1967 an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar. In dieser Zeit hatte ich Gelegenheit, den praktischen Teil meiner Dissertation abzuschließen. Von Juni bis September 1967 arbeitete ich als Medizinalassistentin in einer Facharztpraxis für Innere Medizin in München und ab Oktober 1967 in der Dermatologischen Universitätsklinik München. Ab Januar 1968 werde ich die Ausbildung in Innerer Medizin an der II. Med. Abteilung des Klinikums rechts der Isar fortsetzen.

Seit Mai 1967 bin ich mit dem wissenschaftlichen Assistenten am Max-Planck-Institut für Biochemie, Dr. Bertold Francke, verheiratet.